

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования

«Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»

Кафедра биологии человека и биотехнических систем

(наименование выпускающей кафедры)

Шенгоф Борис Александрович

(фамилия, имя, отчество студента)

Институт	ВШЕНИТ	курс	2	группа	301564	
----------	--------	------	---	--------	--------	--

06.04.01 Биология

Магистерская программа физиология человека и животных

(код и наименование направления подготовки/специальности)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)**

«Особенности фосфолипидного профиля у жителей Арктики»

(наименование магистерской диссертации)

(обозначение)

Утверждена
приказом №

376

от «15» февраля 2017 г.

Руководитель
диссертации
Консультанты

_____	_____	<u>Ф.А. Бичкаева</u>
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Нормоконтроль
Рецензент
Зав. кафедрой

(подпись) (дата) (инициалы, фамилия)

Ф.А. Бичкаева
Е.Н. Синицкая
Л.В. Соколова
(инициалы, фамилия)

Постановление Государственной экзаменационной комиссии от

Признать, что студент Б.А. Шенгоф

(инициалы, фамилия)

выполнил и защитил магистерскую диссертацию с оценкой

Председатель ГЭК

Секретарь ГЭК

Архангельск 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Определения, обозначения и сокращения	6
Введение	7
1 Обзор литературы	10
1.1 Роль фосфолипидов в обмене веществ человека.....	10
1.2 Адаптационные изменения липидного метаболизма человека на Севере.....	17
2 Материалы и методы исследования	24
2.1 Материалы исследования.....	24
2.2 Методы исследования	25
3 Результаты исследования и их обсуждения	28
3.1 Сравнительный анализ показателей фосфолипидного профиля у практических здоровых жителей арктических и приарктических регионов России	28
3.2 Динамика возрастных изменений фракций сывороточных фосфолипидов у практических здоровых жителей арктических и приарктических территорий России	35
3.3 Сравнительный анализ фракций сывороточных фосфолипидов у практических здоровых жителей различных климатогеографических широт на примере арктического региона Севера (поселок Несь) и южного региона Кавказа (город Цхинвал)	45
Заключение	52
Список использованных источников	55
Приложение А Референтные значения фракций сывороточных фосфолипидов	65

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей пояснительной записке применяются следующие определения, обозначения и сокращения:

АР – арктический район;

ВОЛ – величина окисляемости липидов;

КЛ – кардиолипин;

ЛФХ – лизофосфатидилхолин;

ЛФЭ – лизофосфатидилэтаноламин;

ПР – приарктический район;

СФМ – сфингомиelin;

ФИ – фосфатидилинозитол;

ФК – фосфатидная кислота;

ФЛ – фосфолипиды;

ФС – фосфатидилсерин;

ФХ – фосфатидилхолин;

ФЭА – фосфатидилэтаноламин;

ЮРК – южные регионы Кавказа.

ВВЕДЕНИЕ

К районам Крайнего Севера и приравненным к ним местностям отнесены полностью 16 и частично 11 субъектов Российской Федерации, которые занимают 11 млн км², или почти две трети территории России. Здесь постоянно проживают 10,7 млн человек, или 7,4% населения страны, в том числе представители около 30 коренных малочисленных народов [20].

Значение Севера для России определяется его исторической и geopolитической ролью, территориальным и природно-ресурсным потенциалом. Здесь сосредоточено почти 80% запасов всех полезных ископаемых страны и расположено около трети экологически чистой территории Земли, что является стратегическим резервом не только России, но и всей планеты [20].

Сложность природно-климатических условий, недостаточная развитость социальной сферы, в том числе и здравоохранения, – все эти факторы прямо или косвенно влияют на состояние здоровья местных жителей, а вопросы его сохранения приобретают особую медико-социальную значимость [20].

Согласно литературным данным одной из главных проблем у лиц, проживающих в высоких широтах, является изменения процессов жирового обмена. Это связано с активацией энергетических трат в основном за счет липидных энергоносителей, так как адаптивные перестройки в организме приводят к существенным физиологическим изменениям главным образом липидного гомеостаза [4, 16, 19, 34, 47].

Одним из важнейших классов липидов организма являются фосфолипиды. Они участвуют в формировании липопротеидных комплексов сыворотки крови, являются основными структурными элементами клеточных мембран, регулируют их проницаемость для жирорастворимых веществ, участвуют в активном межклеточном транспорте сложных веществ и отдельных ионов. В свою очередь, фосфолипиды являются не только структурными компонентами мембран клеток, но и важнейшими участниками функциональной активности. От свойств липидной фазы мембран, таких как вязкость, поверхностный заряд, полярность, зависит работа мембранных ферментов и рецепторов, а также способность клеток к фагоцитозу и адгезии. Вследствие этого фосфолипиды имеют большое значение

для обеспечения нормальной сбалансированности работы организма и его отдельных органов [1].

Различные стороны изучаемого вопроса освещены в исследованиях российских и зарубежных авторов [3, 4, 12, 18, 21, 26, 39, 51, 52, 63, 67]. В тоже время, в доступных источниках ограничены сведения, касающиеся комплексной оценки процентного содержания фракций сывороточных фосфолипидов, а именно ФС, СФМ, ФХ, КЛ у жителей арктических территорий России, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования: выявить особенности фосфолипидного профиля (фосфатидилсерина, фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) у практически здоровых лиц, проживающих в климатогеографических условиях арктических территорий России.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ отдельных фракций сывороточных фосфолипидов (фосфатидилсерина, фосфатидилхолина, сфингомиелина, кардиолипина) у практически здоровых жителей арктических и приарктических регионов России.
2. Дать характеристику возрастных изменений параметров фосфолипидного профиля в крови практически здоровых лиц, проживающих в арктическом и приарктическом регионах России.
3. Выявить отличительные признаки в фосфолипидном статусе у лиц, проживающих в климатогеографических условиях северного региона и южного региона Кавказа.

Научная новизна исследования. Впервые дана сравнительная оценка содержания фосфатидилсерина, сфингомиелина, фосфатидилхолина, кардиолипина в периферической крови у жителей Севера в зависимости от возраста и региона проживания.

Установлено, что у лиц арктического региона статистически значимо ниже содержание легкоокисляемых фосфолипидов (фосфатидилсерин) и выше трудноокисляемых (фосфатидилхолин, сфингомиelin) по сравнению с жителями Приарктического региона, что сопровождается снижением величины окисляемости липидов в АР, особенно в 22-35 и 36-45 лет.

Выявлено, что фосфолипидный профиль у жителей арктического региона характеризуется увеличением уровня фосфатидилсерина и снижением кардиолипина и фосфатидилхолина, при сравнении с фосфолипидным профилем жителей южного региона Кавказа.

Научно-практическая значимость. Получены новые сведения о метаболизме фосфолипидов у различных групп населения Севера России и южного региона Кавказа.

Соотношение уровней отдельных фракций фосфолипидов может служить критерием вариантов адаптационных реакций взрослого населения к различным климатогеографическим условиям, и могут быть использованы как маркеры риска развития различных метаболически обусловленных заболеваний.

Методология и методы исследования. Методология исследования включала определение уровня отдельных фракций фосфолипидов в периферической крови у практически здоровых жителей 16-74 лет в зависимости от возраста и климатогеографических условий проживания.

Структура и объем магистерской диссертации. Магистерская диссертация изложена на 66 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, списка использованных источников, содержащего 57 отечественных источника и 45 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 27 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль фосфолипидов в обмене веществ человека

Фосфолипиды представляют собой группу биологически активных соединений в организме человека, содержащих в своём составе остаток фосфорной кислоты. По химической структуре они подразделяются на две основные группы: глицерофосфолипиды (производные ФК – ФХ, ФЭА, ФС, ФИ) и сфингофосфолипиды (производные церамида – СФМ) [31].

Глицерофосфолипиды – это наиболее распространенная полярная группа фосфолипидов, поскольку именно они формируют бислой биологических мембран. В их составе одна из гидроксильных групп глицерина связана с полярной группировкой, содержащей фосфат, а две другие связаны с ацильными остатками жирных кислот, содержащих от 12 до 18 атомов углерода (как правило, четное количество) [1].

В названии фосфолипидов, потерявших одну из двух ацильных цепей, вводится приставка «лизо». Лизофосфолипиды обнаруживаются в мембранах в небольших количествах – появление этих веществ приводит к нарушению структуры бислоя и лизису клеток [1].

Наиболее часто встречающиеся фосфолипиды построены по единому плану, их молекулы стерически хорошо соответствуют друг другу. В то же время, огромное разнообразие фосфолипидов обеспечивается различием жирных кислот, которые входят в состав их молекул. Динамика жирно-кислотного состава липидов, степень их насыщенности оказывают существенное влияние на проницаемость мембран [60, 68, 97]. Отмечено, что проницаемость мембран растет с увеличением в составе фосфолипидов доли ненасыщенных жирных кислот, а также влияет на их лабильность в отношении агентов, стимулирующих ферментные и неферментные механизмы перекисного окисления липидов и обеспечивающих адаптивную направленность фосфолипидов [63]. Цис-изомерия и высокая скорость вращения вокруг (С – С) связей жирно-кислотных радикалов обеспечивают функциональную динамичность липидного бислоя, а именно текучесть и жидкостность [57].

Существует еще несколько групп фосфолипидов, отличающихся по своему строению от приведенных выше, а именно плазмалогены, диольные фосфолипиды, дифосфатидилглицериды [1].

В молекуле плазмалогена первый углерод глицерина вместо ацильной группы присоединяет альдегид. Плазмалогены широко представлены в мембранах нервных клеток и мышц, на их долю приходится не менее 10% всех фосфолипидов мозга и мышечной ткани. Радикал в плазмалогенах мышц представлен холином, в плазмалогенах мозга – серином или этаноламином [1].

Диольные фосфолипиды характеризуются тем, что вместо глицерина в составе их молекул содержатся двухатомные спирты (этиленгликоль или пропандиол) это одноцепочечные липиды. По физико-химическим свойствам, например растворимости, диольные фосфолипиды напоминают лизоформы фосфолипидов. В отношении клеточных мембран они обладают более сильной разрушающей способностью, чем лизолецитин. В малых дозах они не повреждают мембрану, а лишь изменяют ее свойства, например, повышают проницаемость для небольших молекул и ионов. В больших дозах они вызывают гемолиз эритроцитов, снижают рецепцию ацетилхолина, модифицируют иммунные реакции. Биологическое действие диольных фосфолипидов основано на их способности модифицировать структуру мембранны. По-видимому, некоторые клетки используют это свойство и начинают интенсивно синтезировать диольные липиды в период быстрого роста и прекращают их образование, когда клеточный рост замедляется. Это связано с тем, что в период роста клеток их мембранны должны быть более лабильными. Они присутствуют в виде незначительных примесей в органах и тканях, характеризующихся усиленной активностью [31].

Дифосфатидилглицериды – наиболее широко распространенным представителем этой группы фосфолипидов является КЛ – непременный компонент митохондриальных мембран, выделенный первоначально из сердечной мышцы [1].

Как упоминалось выше, кроме глицерофосфолипидов в группу фосфолипидов входят и сфинголипиды, которые можно представить как производные церамида (жирнокислотного эфира ненасыщенного аминоспирта сфингозина) и монофосфорных эфиров спиртов. В случае наиболее

распространенного сфинголипида – СФМ таким эфиром является фосфорилхолин. СФМ содержится в больших количествах в белом веществе мозга, в миелиновых оболочках нервных стволов. Жирные кислоты, входящие в его состав, – длинноцепочечные и содержат мало двойных связей. Обычно это лигноцериновая С24:0 и невроновая С24:1 кислоты. В сером веществе мозга до 70% жирных кислот сфингомиелина представлено стеариновой кислотой С18:0 [1].

По мнению ряда авторов, фосфолипиды обладают антитоксическими и антиоксидантными свойствами [93, 96]. Многими авторами отмечено их участие в рецепции ряда гормонов и биологически активных веществ [11, 83, 78].

Необходимо также отметить некоторые из известных эффектов отдельных фракций липидов. ФС является предшественником ФЭА и служит резервом его синтеза [1, 87]. Немаловажную роль играет в регуляции метаболических эффектов гормонов. ФС принимает участие в аллергических реакциях, замедляет время свертывания крови, тормозит образования фибрин [86, 90]. По мнению исследователей, ФС обеспечивает отрицательный заряд эритроцитарной мембраны, обеспечивая тем самым реологические свойства клеток [65, 84, 85]. Из общего количества фосфолипидов обнаруженных в организме человека, ФС составляет менее 10%. В организме человека находится приблизительно 30 грамм фосфатидилсерина, причем около половины этого количества (13 грамм), присутствуют в тканях головного мозга. В головном мозге фосфатидилсерин составляет 15% от общего пула фосфолипидов.

По мнению ряда ученых, ФХ является одним из основных фосфолипидов мембран, обладающих высокой обменивающей активностью [1]. Он также имеет большое значение в нарушении проницаемости мембран, их эластичности. При этом его содержание достигает более 50% от суммы фосфолипидов [60, 81]. Участвуя в ряде ферментативных процессов, он влияет на интенсивность перекисного окисления липидов. Помимо этого, ФХ стабилизирует состав липопротеидов сыворотки крови [44], а также обеспечивает проводимость, агрегацию и адгезию эритроцитарных мембран [65, 78]. Доказана роль данного вида фосфолипидов в регуляции рецепторной активности плазмолеммы в отношении ряда гормонов [56]. Кроме этого, в научной литературе описана роль данного вида фосфолипида в энергетическом обмене человека [67].

Еще одним не маловажным представителем глициерофосфолипидов является ФИ. Он участвует в активном транспорте ионов, в рецепторной функции мембран [56], обеспечении арахidonовой кислотой синтеза различных эйкозаноидов, активации фосфолипид-стимулирующей протеинкиназы [83]. Он является метаболически активным липидом, так как более подвержен обменным сдвигам. При этом ФИ регулирует кальций зависимые и независимые механизмы гармонорецепторных контактов плазмолеммы [59]. Больше всего ФИ содержится в мозге млекопитающих и в нервных тканях.

По мнению многих ученых, было установлено, что ФЭА это основной фосфолипид, который участвует в процессах свертывания крови, ускоряя этот процесс за счет значительного количества олеиновой кислоты [1, 36]. Он является необходимым элементом для активации и ингибирования ферментов. В научной литературе отмечена роль этого липида в реакциях энергетического обмена, иммунных реакциях, в повышении физиологической резистентности организма, регуляции проницаемости мембран [77]. Кроме того, ФЭА обеспечивает также эффект гормонов и выступает в качестве модулятора мембранны-связанных ферментов [80], а также принимает участие в формировании структуры липопротеидов [44].

СФМ многие авторы называют атерогенной фракцией, т.к. в количествах, превышающих физиологический порог, проявляет токсический эффект [94]. Он обладает высокой метаболической активностью [79]. Имеет определенное значение в уменьшении агрегации эритроцитов [56, 73, 82]. СФМ обеспечивает рецепторную функцию, регулируя внешние контакты клеток [65]. Важнейшей его особенностью является то, что он является наиболее устойчивым к действию внешних раздражителей [53].

Гидролиз ФХ и ФЭА при участии особых ферментов – фосфолипаз А₂, приводит к отщеплению ненасыщенных жирных кислот и образованию лизофосфолипидов [1, 36]. Наиболее изученными являются ЛФХ и ЛФЭ [22, 76]. В избыточных количествах лизоформы обладают сильным гемолитическим эффектом, в связи с этим они считаются атерогенными фракциями [76]. Они оказывают дестабилизирующее и детергентное влияние на эритроцитарную мембрану [1]. Кроме этого ЛФХ и ЛФЭ воздействуют на интенсивность

перекисного окисления липидов [44], вызывают электролитные сдвиги, участвуя в ионизации Ca^{2+} .

КЛ локализован на внутренней стороне мембраны. Как показал анализ литературных данных, функция его пока еще не ясна, хотя известно, что, в отличие от других фракций фосфолипидов, КЛ обладает иммунными свойствами. [1].

Состав липидов по обе стороны мембраны различен, что определяет асимметричность в строении билипидного слоя. Так, с помощью химического маркирования было найдено, что 44% сфингомиелина, 44% фосфатидилхолина и 12% фосфатидилэтаноламина локализованы на наружной поверхности плазматической мембраны, на внутренней же располагается 28% фосфатидилсерина, 48% фосфатидилэтаноламина, 10% сфингомиелина и 14% фосфатидилхолина. И это асимметричное распределение липидов функционально значимо [64]. Так концентрация ФС во внутреннем слое ведет к значительным различиям заряда между двумя поверхностями мембраны. Во внутреннем слое ФС связывает протеинкиназу С во время переноса сигнала. ФИ на внутренней поверхности мембраны расщепляется рецептор-активизированным ферментом до двух внутриклеточных молекул-мессенджеров, также вовлеченных в трансмембранный сигнальную передачу. Установлено, что поддержание асимметрии является активным процессом, реализующимся за счет активности АТФ и сульфогидрилзависимого липидного насоса (аминофосфолипидтранслоказы), который перемешает аминофосфолипиды по направлению к внутренней мемbrane [62]. Активация этого процесса приводит к увеличению движения фосфолипидов между слоями, что сопровождается потерей асимметрии [42, 57].

Синтез фосфолипидов протекает в эндоплазматической сети многих тканей, но наиболее интенсивно в печени, молочной железе, стенке кишечника и требует помимо насыщенных жирных кислот и мононенасыщенных жирных кислот, в отличие от синтеза жиров, еще и полиненасыщенные жирные кислоты. До стадии образования диацилглицерола синтез фосфолипидов сходен с синтезом жира, а далее к диацилглицеролу присоединяется фосфохолин из активной его формы – цитидинфосфатхолина, в результате чего образуется фосфатидилхолин и освобождается цитидинмонофосфат. Для синтеза сфингомиelinов и гликолипидов необходим церамид (N-ацильное производное аминоспирта сингозина), который

образуется из сфингозина и жирной кислоты, а сфингозин в свою очередь синтезируется из пальмитата и серина с участием HS-КоА и витамина В₆. (Серин – единственная аминокислота, связывающая обмен аминокислот с обменом сложных липидов). При присоединении к церамиду фосфатидилхолина образуются сфингомиелины, а при добавлении углеводов образуются гликолипиды [10].

Между отдельными фосфолипидами может происходить обмен азотистыми основаниями. Обмен этот протекает в микросомах гепатоцитов и является Са²⁺ – зависимым. ФХ и ФС являются субстратами для обмена холина, серина и этаноламина, тогда как ФЭА может обмениваться этиоламином и серином, но не холином. Указанным путем в печени млекопитающих в составе глицерофосфолипидов обменивается от 2 до 9% азотистых оснований. Считается, что фосфатидилсерин в организме млекопитающих образуется именно таким путем, а не за счет самостоятельного синтеза.

В митохондриях гепатоцитов содержится энзим – декарбоксилаза фосфатидилсерина, катализирующий декарбоксилирование этого фосфолипида с образованием фосфатидилэтаноламина.

Таким образом, в организме человека, помимо путей синтеза индивидуальных фосфолипидов, имеются пути взаимопревращений отдельных фосфолипидов, целесообразность которых, очевидно, связана с необходимостью обеспечения тканей в нужный момент требуемыми фосфолипидами.

В тканях организма происходит непрерывное обновление фосфолипидов. Это может быть связано или с восстановлением поврежденного участка мембранны, или с «заменой дефективной» молекул на новую [10].

Обновление фосфолипидов тканей требует предварительного внутриклеточного гидролиза с помощью фосфолипаз А₁, А₂, В, С, Д. Продуктами гидролиза глицерофосфолипидов являются глицерин, жирные кислоты, азотистые спирты, неорганический фосфат. Сфинголипиды гидролизуются в клетках лизосомальными ферментами до церамидов и далее под действием цераминидаз расщепляются на высшие кислоты и сфингозиновые основания [10].

На современном этапе наука не располагает достаточными данными о фосфолипизном спектре той или иной ткани. Известно, что фосфолипаза А₁, обнаружена в печени и мозге. Фосфолипаза А₂ содержится во многих органах и

тканях, в частности в клеточных мембранах. Выделяется с соком поджелудочной железы в виде проэнзима. Фосфолипаза А₂ является скорость-лимитирующим энзимом в образовании эйкозаноидов. В последние годы установлено, что она имеет прямое отношение к патогенезу ряда воспалительных заболеваний, таких как острый панкреатит, воспалительные, артриты, перитонит, септический шок активность ее в плазме крови и воспалительных экссудатах при этих заболеваниях резко повышается [23].

Фосфолипаза С обнаружена в мемbrane клеток млекопитающих, где ее преимущественным субстратом являются фосфоинозитиды. Долгое время считалось, что фосфолипаза D содержится только в растительных тканях, однако в последнее время ее удалось обнаружить в растворимой фракции мозга крысы, а затем в микросомах мозга и других органов и в самое последнее время – в митохондриях печени крысы [23].

Нет ясности в отношении фосфолипазы В. Возможно, что этим термином была названа смесь ферментов, обладающих свойствами фосфолипаз А₂ и А₁ или же к фосфолипазе В следует отнести фермент, действующий только на лизофосфолипиды, т. е. лизофосфолипазу [23].

Помимо указанных выше фосфолипаз, в животных тканях имеются энзимы, способные гидролизовать отдельные связи в продуктах неполного расщепления фосфолипидов. Одним из основных продуктов на пути превращений фосфатидилхолина является лизофосфатидилхолии. Выше уже отмечалось, что лизолецитин образуется в кишечнике в результате воздействия на лецитин панкреатической фосфолипазы и что сильные детергентные свойства лизолецитина способствуют эмульгированию пищевых жиров, крайне необходимому для их переваривания. Кроме того, лизолецитин постоянно образуется в крови в результате лецитин-холестерин-ацилтрансферазной реакции и во многих тканях при действии на лецитин фосфолипаз [23].

Лизолецитин обладает сильным литическим действием. При добавлении его к взвеси эритроцитов быстро наступает гемолиз. Однако, несмотря на постоянное его образование в организме, накоплений в крови и тканях в концентрациях, опасных для клеток, очевидно, не происходит. Во-первых, лизолецитин подвергается дальнейшему расщеплению при действии тканевых лизофосфолипаз

Во-вторых, часть лизолецитина подвергается ацилированию, то есть снова превращается в лецитин. Такое превращение, например, протекает при участии лизолецитин-ацилтрансферазы [23].

Таким образом, метаболизм фосфолипидов тесно связан со многими процессами в организме человека, а именно образование и разрушение мембранных структур клеток, формирование поверхностного гидрофильного слоя липопротеидов крови, образование в альвеолах лёгких поверхностного слоя, а также участие в передаче гормонального сигнала в клетки, и в формировании миelinовых оболочек мембранных структур нервных клеток. Нарушения обмена фосфолипидов может стать причиной многих заболеваний, в частности, респираторного дистресс-синдрома новорождённых, жирового гепатоза, наследственных заболеваний, связанных с накоплением гликолипидов, лизосомных болезней и др.

1.2 Адаптационные изменения липидного метаболизма человека на Севере

Развитие большинства заболеваний, так или иначе, связано с факторами окружающей среды, «набор» которых для Севера России хорошо известен. Это низкая температура среды, фотопериодичность, высокая ионизация воздуха и резкие непериодические колебания напряжения геомагнитного и статического электрического поля, перепады атмосферного давления, низкая парциальная плотность кислорода в воздухе и др. Их неблагоприятное воздействие на организм может привести к развитию сдвигов в основных физиологических системах организма и формированию патологии у человека

К настоящему времени является установленным фактом, что при адаптации человека к экстремальным природным условиям Севера происходит перестройка всех видов обмена белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. Изменения обмена веществ в высоких широтах столь существенны, что позволило выделить особый «полярный» («северный») метаболический тип. Установлено, что при «северном» типе метаболизма организм переходит на качественно новый уровень гомеостаза, отличающийся большим использованием на энергетические

нужды жиров и белков и меньшим использованием углеводов [16, 49, 19, 34, 35, 43, 47, 49]

Исследования ученых показали, что уровень основного обмена у коренных жителей Севера повышен до 30% по сравнению с жителями умеренных широт [40, 75, 91, 92, 95]. Как предполагают ученые [49, 92], повышение основного обмена, является физиологической адаптацией к «северному» стрессу, обусловленному влиянием метеорологических и гелиогеофизических факторов. Высокий уровень энергетического обмена, в свою очередь, сопровождается значительным потреблением липидов. Большое значение активации липидного обмена на Севере определяется и тем, что липиды (фосфолипиды, жирные кислоты и холестерин) играют важную регуляторную роль в адаптации к низким температурам окружающей среды [25].

Большое значение в повышении устойчивости организма человека к действию экстремальных климатогеографических факторов Севера придается адаптивным метаболическим перестройкам мембран клеток. [21]. С накоплением липидов в мембранах клеток связывают высокий уровень окислительно-восстановительных процессов липопroteинов у жителей Севера [12, 28]. М.Т. Луценко [28] высказывает мнение о том, что высокий уровень перекисного окисления липидов и низкий уровень антиокислительных процессов являются патогномоничным явлением для коренных народов Севера [9].

В целом данных свидетельствует о том, что коренным жителям Севера, придерживающимся традиционного уклада жизни и питания, присущ особый тип метаболизма с усилением белково-липидного обмена и минимизацией углеводного обмена. Такой тип метаболизма способствует высокой степени адаптации к экстремальным климатогеографическим факторам и предотвращает развитие сердечно-сосудистых и других метаболически обусловленных заболеваний. Однако проводимые в последние десятилетия социально-экономические преобразования, приток мигрантов и рост урбанизации изменили традиционный уклад жизни и рацион питания коренных народов, что привело к срыву адаптивных процессов с последующим развитием заболеваний. При этом у коренных жителей Севера все чаще отмечаются неблагоприятные изменения метаболизма с интенсификацией

углеводного обмена и повышением содержания атерогенных липидов в крови [16, 66].

Липидный обмен характеризуется сдвигом липопротеинового спектра в сторону относительного повышения липопротеинов высокой плотности. Это связано с более высокой активностью липопротеиновой липазы, локализованной на поверхности эндотелия сосудов, способствующей формированию липопротеинов высокой плотности. По данным Л.Е Панина. [34], относительное содержание липопротеинов высокой плотности в крови при этом может увеличиваться до 60%.

Таким образом, в литературе накоплено достаточно данных, свидетельствующих о том, что у пришлых жителей Севера формируются биохимические особенности, обусловленные процессами гормональнометаболической адаптации к факторам Севера, к которым, прежде всего, необходимо отнести климатометеорологические и гелиогеофизические. Об этом свидетельствуют и данные о сезонности изменений ряда биохимических параметров. В ряде работ изучены сезонные особенности в содержании липидов в крови у жителей Севера [5, 39, 70]. В исследованиях, проведенных на Севере и в странах с холодным климатом, показано преимущественное повышение уровня общего холестерина в крови в зимнее время и его связь со снижением температуры окружающего воздуха [5, 39, 70, 71, 88, 99]. Изучено влияние различных фотопериодов года на Севере на содержание липидов в крови у жителей полярных регионов. Выявлено, что с удлинением светового периода суток происходит снижение уровня общего холестерина в крови [98]. Описаны сезонные колебания содержания фракций фосфолипидов у жителей Севера и Сибири: выявлено накопление в зимнее время содержания сфингомиелина [39]. Выявлена сезонность в содержании свободных жирных кислот в сыворотке крови у жителей Севера с нарастанием их содержания у местного русского населения в зимнее время, а у ненцев в летнее время [8]. В ряде работ изучено влияние сезонности на процессы перекисного окисления липидов на Севере [8, 39]. Установлено, что фактор сезонности оказывает существенное влияние на эти процессы. Показано, что в зимнее время года активность процессов перекисного окисления липидов повышается [8]. Наряду с тем, что перестройки липидного метаболизма при долговременной адаптации хорошо описаны, в последние годы все больше

отмечается случаев нарушений адаптации или формирования дезадаптации. При дезадаптации или не завершенной адаптации вышеописанные адаптивные перестройки не происходят или происходят не до конца. У лиц с нарушенной адаптацией повышение содержания липопротеинов высокой плотности в крови не наблюдается, а, напротив, регистрируется дислипидемия с накоплением в крови липопротеинов низкой плотности. Исследования особенностей липидного обмена у пришлого населения Севера, проведенные в последние годы, демонстрируют частое наличие дислипидемий с повышением содержания в крови общего холестерина и атерогенных фракций липидов в сравнении с жителями средних широт [30, 48, 54, 89]. У пришлых жителей Севера с дезадаптивными расстройствами описаны процессы активации перекисного окисления липидов на фоне снижения антиокислительной активности крови [45, 46, 61, 74]. В.И. Хаснулин [46] отмечает, что усиленная липидная пероксидация при истощении антиоксидантной защиты является отражением северного геофизического стресса. Свободные радикалы при снижении антиоксидантной защиты повреждают клеточные мембранны, изменяя активность ферментных систем, нарушают функционирование метаболических путей и могут приводить к преждевременной гибели клеток [46].

Таким образом, можно сделать заключение о том, что изменения липидного обмена при развитии дезадаптации на Севере характеризуются неблагоприятным профилем в отношении риска развития сердечно-сосудистых и других метаболически обусловленных заболеваний. Это подтверждается данными по высокой распространенности патологии сердечно-сосудистой системы на Севере, сопровождающейся более выраженным по сравнению с умеренными широтами изменениями липидного обмена [41, 46].

В связи с этим особенное внимание в настоящее время уделяется изучению содержания в организме жителей Севера отдельных классов липидов, входящих в состав мембран клеток и участвующих в обеспечении избирательной проницаемости клеточной мембранны – фосфолипидов [36]. Значимость фосфолипидов состоит в том, что они являются одним из субстратов биологического окисления и играют значительную роль в энергетическом обмене путем изменения вязкости мембран клеток [1]. В конечном итоге уровень

фосфолипидов в сыворотке крови является достаточно информативным показателем липидного обмена в организме человека.

Обмен фосфолипидов как у аборигенов, так и у пришлого населения Севера изучался разными группами исследователей, начиная 1970-х годов XX века [3, 17, 32, 14]. Стоит отметить, что изучение метаболических процессов у аборигенов Крайнего Севера, в частности аборигенов Аляски, Канады, Гренландии, а также проживающих в России малочисленных народностей, составляющих несколько этнических групп [55] вызывают особый интерес у исследователей, что, прежде всего, связано с их чрезвычайно низкой подверженностью ишемической болезни сердца.

Вместе с тем, отсутствуют комплексные исследования фракций фосфолипидов, наблюдается некоторая фрагментарность рассмотрения данной проблематики. Несмотря на описание особенностей липидного обмена у жителей Севера, недостаточно данных о специфических особенностях их фосфолипидного профиля.

Своеобразной попыткой преодоления данного противоречия послужило исследование Е.Р. Бойко, в котором было установлено, что у жителей европейского Севера показатели сывороточных фосфолипидов находятся на уровне низких границ общепринятых нормативов, причем фосфолипидный профиль у северян характеризуется значительным понижением доли холинсодержащих фосфолипидов, прежде всего ФХ [8].

В частности, согласно данным, полученным Р.И. Даниловой и Е.Р. Бойко [6, 18], существует достаточно частая встречаемость низких значений содержания фосфолипидов относительно норматива у коми, ненцев, местного русского населения относительно контрольной группы (г. Архангельск). В свою очередь у пришлых жителей также описана тенденция к понижению содержания общих сывороточных фосфолипидов, что в равной степени касается всех основных фракций сывороточных фосфолипидов [8].

Исследователь И.П. Смирнова пришла к исходим данным, заключив, что по мере увеличения северного стажа наблюдается тенденция к понижению содержания общих сывороточных фосфолипидов. Причем отмечено, что это

понижение в равной степени касается всех фракций сывороточных фосфолипидов [39].

Н.Ф. Кушнеровой [12] при проведении комплексного исследования липидного профиля населения Чукотского автономного округа также отмечено повышение уровня окисленных фракций фосфолипидов – лизофосфатидилхолина и фосфатидной кислоты у коренного населения.

Исследование Ф.А. Бичкаевой [3], посвященное изучению фосфолипидного профиля у жителей г. Архангельска и трех групп коренного населения Ненецкого автономного округа, выявило, что показатели отдельных фракций фосфолипидов имели ряд особенностей. Как у жителей Архангельска, так и у обитателей Заполярья было низкое содержание фракции ФХ. Была выявлена отчетливая тенденция к повышению уровней фракций сывороточных фосфолипидов, особенно СФМ и в меньшей степени ФЭА, у жителей Ненецкого автономного округа, относительно показателей архангелогородцев. Автор также показал, что у пришлых жителей Севера при развитии дезадаптации содержание общего пул фосфолипидов в сыворотке крови снижается [3].

Именно результаты данных исследований позволили заключить, что у жителей европейского Севера существенно снижено содержание ФХ, наибольшей по удельному весу фракции сывороточных ФЛ, и в меньшей степени – содержание СФМ. Обе фракции данных фосфолипидов содержат в своем составе холин. В целом именно снижение содержания ФХ приводит к низкой концентрации сывороточных фосфолипидов у северян. Наиболее вероятной причиной этому является алиментарная, особенно учитывая сведения о высокой частоте гиповитаминозов у северян [24, 29, 15, 38].

Как стало понятно в результате исследования, изучение содержания фосфолипидов в сыворотке крови проводятся несколько последних десятилетий. Объектом такого исследования также становятся сезонные изменения фракций фосфолипидов в крови у жителей Севера [35, 26, 27].

Так, исследования Е.Р. Бойко [6, 7] отчетливо показали, что для фосфолипидов характерна сезонная обусловленность и зависимость от длительности пребывания в Заполярье. Он установил, что общий пул липидов, циркулирующий в крови, подвергается ремоделированию в течение года.

Решающий вклад в эти флюктуации вносят именно фосфолипиды, что особенноично для лиц со стажем 7-12 месяцев. Также он предположил, что выраженная скоординированность в балансе фосфолипидов в течение года у мигрантов предполагает общность их регуляции. Автор сделал общий вывод, что увеличение стажа проживания в Заполярье более 2 лет сопровождается нарастанием отдельных фракций липидов и всего пула общих липидов в сыворотке крови [6].

В исследовании И.П. Смирновой также были выявлены сезонные колебания содержания фосфолипидов у жителей Севера и Сибири сопровождающиеся накоплением в зимнее время СФМ, что позволяет говорить о том, что в период полярной ночи мембранны клеток обогащаются легкоокисляемыми липидами. При этом степень такого обогащения пропорциональна стажу мигрантов [39].

Л.Е. Паниным показано, что в период полярной ночи содержание фосфолипидов повышенено относительно периода полярного дня [35].

В целом, анализ литературных данных позволяет сделать заключение о том, что воздействие экстремальным факторов среды на организм человека на Севере вызывает физиологические изменения на уровне фракций фосфолипидов в сторону их уменьшения. Гомеовязкостная адаптация мембран к холоду и гипоксии сопровождается накоплением в них липидов и перестройкой фосфолипидов, делающих мембрану более стабильной.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

В 2008-2015 годах обследовано 629 человек взрослого населения, из них 297 – жители Приарктического региона (ПР, $64,33^{\circ}$ с.ш.: город Архангельск – 192 человека, деревня Рикасиха – 105 человек), с менее суровыми природными условиями проживания; 286 – жители Арктического региона (АР, $65,17^{\circ}$ - $67,59^{\circ}$ с.ш.: поселок Пинега – 58 человек, поселок Нельмин-нос – 37 человек, поселок Несь – 46 человек, деревня Сояна – 32 человека, село Долгощелье – 34 человека, город Надым – 48 человек, село Сеяха – 31 человек), с более жесткими природными условиями для жизни; южный регион Кавказа (ЮРК, 42° с.ш.: город Цхинвал – 46 человек), с нормальными природными условиями проживания.

Для оценки возрастных изменений параметров фосфолипидного профиля в сыворотке крови, обследованные лица проживающих на арктических и приарктических территориях были разделены на пять возрастных групп. Использовалась схема возрастной периодизации постнатального развития человека принятая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965). Первая группа – юношеский возраст (16-21 год). Вторая – зрелый возраст первый период (22-35 лет). Третья – и четвертая группа зрелый возраст второй период (36-45 лет), (46-60 лет). Пятая группа – пожилой возраст (61-74 лет). В каждую возрастную группу входило по 25 обследованных лиц. Отбор производился бес повторно с помощью программы «генератор случайных чисел» [102].

Для выявления особенностей в фосфолипидном статусе лиц, проживающих в климатогеографических условиях Арктики, был проведен анализ сравнения между населением Северного района (поселок Несь) и жителями Южного региона Кавказа (город Цхинвал).

Обследуемыми являлись мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $40,2 \pm 0,6$), постоянно проживающие в ПР, АР и ЮРК, вне периода обострения их хронических заболеваний. Исследования проводилось в осенний и зимний период.

Все обследованные принимали участие в исследовании на добровольной основе с соблюдением всех норм и принципов биомедицинской этики в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (2000 год).

Процесс обследования начинался заполнением анкеты и терапевтическим осмотром, затем в процедурном кабинете осуществлялся забор крови. Для соблюдения анонимности при регистрации каждому обследуемому присваивался номер, который затем ставился на пробирке с образцом крови и в анкете.

Забор крови из локтевой вены проводился утром (с 8 до 10 часов) строго натощак в вакутайнеры «Bekton Dickinson BP» № 37-38241 (Англия). Сыворотка крови сразу отделялась центрифугированием и замораживалась.

2.2 Методы исследования

Аналитическое определение концентраций биохимических параметров выполнялось на базе лаборатории биологической и неорганической химии «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаверова РАН» город Архангельска.

Для достижения поставленной цели и решения задач настоящей работы использовался комплекс следующих методов.

В сыворотке крови методом тонкослойной хроматографии, с предварительной экстракцией липидов определены концентрации сывороточных фосфолипидов: сфингомиелин; фосфатидилхолин; фосфатидилсерин; кардиолипин.

Экстракцию липидов сыворотки крови и их очистку от нелипидных примесей проводили по методу Фольча [69]. Десять миллилитров смеси хлороформ – метанол (2:1) заливают в колбу с притертой пробкой, в которую затем по каплям при постоянном перемешивании добавляют 0,5 мл сыворотки крови и встряхивают в течение 30 мин. При внесении сыворотки крови образуется мелкодисперсный осадок. На этом этапе экстракция длится 10 часов.

Раствор с осадком фильтруют через обезжиренный фильтр в мерный цилиндр с притертой пробкой на 15 мл. Колбу дважды ополаскивают смесью хлороформ – метанол (2:1) по 3,5-4 мл, промывая затем этими объемами растворителя осадок на фильтре. Затем доводят количество экстракта до 15 мл добавлением смеси хлороформ – метанол (2:1).

К экстракту приливают 3 мл 0,74% водного раствора CaCl_2 и, закрыв мерный цилиндр пробкой, перемешивают содержимое и оставляют в холодильнике до следующего дня.

За ночь в цилиндре произошло расслоение двух фаз. Верхний водный слой составляет 40 % и содержит водорастворимые вещества. Нижний слой, хлороформный, составляет около 60 % и содержит липиды. Верхний слой отбирают пипеткой, чтобы не задеть нижнего слоя. Пограничный слой промывают дважды приготовленной смесью «верхняя фаза» (хлороформ – 8 частей, метанол – 4 части, 0,74% CaCl_2 – 3 части) также осторожно, не задевая нижнего слоя. Промывающую жидкость приливают по стенкам по 1 мл. Таким образом, удаляют все не липидные примеси. После этого добавляют 0,5 мл чистого метанола до исчезновения мути. Экстракт упаривается досуха и растворяется в 0,1 мл хлороформа. Полученный раствор служил исходным для проведения микротонкослойной хроматографии.

Перед нанесением липидного экстракта пластики («Merck» Silica gel 60 F₂₅₄) обезжиривали в смеси хлороформ-метанол (1:1). Далее экстракт наносили с помощью микрошприца в виде круглого пятна диаметром не более 5 мм по 5 образцов на одну пластину в количестве 10 мкл. Предварительно пластины размечали, определив линию старта (1,5 см от основания пластины) и линию фронта (1 см от верхнего края пластины).

Для хроматографирования использовали систему элюентов: хлороформ – метанол – аммиак (6,5:2,5:0,5) с предварительным насыщением камеры, в которых пластины устанавливали вертикально. Время прохождения растворителя до края пластиинки составляло 25-30 мин. Пластины высушивали в вытяжной камере 10 мин. Фракции выявляли в парах кристаллического йода.

Для идентификации липидных пятен применяли стандартные образцы фосфолипидов производства фирмы «Sigma» (США), определяя относительную подвижность фракций.

Анализ полученных хроматограмм осуществляли методом нормализации площадей хроматографических пятен с использованием денситометра «ДенСкан». Полученные результаты сравнивались с референтными значениями (приложение А).

Референтные значения лимита нормы фракций сывороточных фосфолипидов были получены на базе лаборатории биологической и неорганической химии на основании значений фосфолипидов у 1128 практически здоровых лиц (547 женщин, 581 мужчин), проживающих в различных климатогеографических регионах (АР, ПР, ЮРК). Возраст у мужчин варьировал от 16 до 68 лет, у женщин – от 16 до 70 лет,

Статистический анализ собранных данных включал в себя несколько этапов и проводился с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10.0 и SPSS 22.0 для Windows.

Предварительная математическая обработка результатов фракций сывороточных фосфолипидов, полученных от каждого обследуемого, осуществлялась с использованием средств дескриптивной статистики. Выбор мер, подходящих для описания изучаемых признаков, выполнялся с учетом характера их распределения. Полученные выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилки. В связи с тем, что была выявлена частичная асимметрия рядов распределения, оценка достоверности различий для независимых выборок проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. В качестве меры центральной тенденции рассчитывались значения медианы, а меры рассеяния включали в себя значения первого и третьего квартилей.. Статистически значимыми считались изменения при величине вероятности ошибочного принятия нулевой гипотезы $p < 0,05$.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

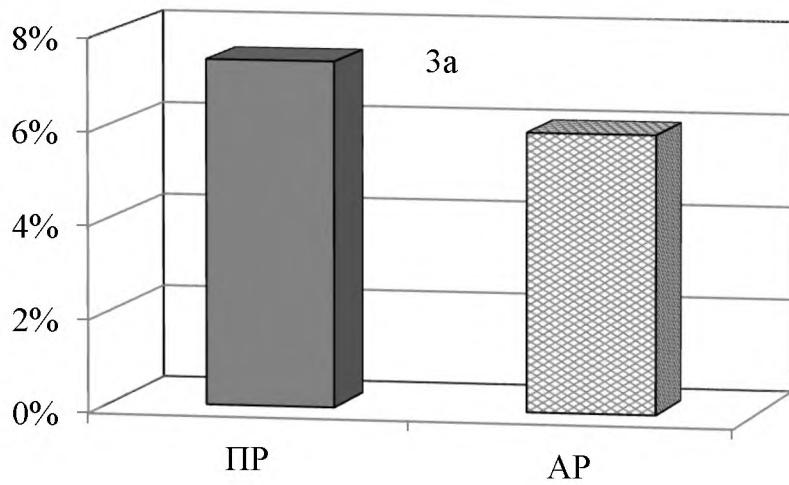
3.1 Сравнительный анализ показателей фосфолипидного профиля у практически здоровых жителей арктических и приарктических регионов России

Фосфолипиды служат главными компонентами биологических мембран. Их общим отличительным признаком является наличие остатка фосфорной кислоты, который образует сложноэфирную связь с гидроксильной группой в положении C₃ глицерина [1].

Фосфатидилсерин (ФС) и фосфатидилхолин (ФХ) – структурные фосфолипиды, вместе с холестерином формируют липидный бислой клеточных мембран и обеспечивают активность мембранных ферментов, вязкость и проницаемость мембран, а также являясь одним из важнейших компонентов желчи, поддерживает находящийся в ней холестерин в растворенном состоянии и, таким образом, препятствует образованию желчных камней. Кроме этого, дипальмитоилфосфатидилхолин, являясь поверхностно-активным веществом, служит основным компонентом сурфактанта легочных альвеол. Его недостаток в легких недоношенных младенцев приводит к развитию синдрома дыхательной недостаточности [101].

Для установления отличительных особенностей параметров фосфолипидного профиля у жителей различных климатогеографических территорий были определены медианы, а также первый и третий quartиль значений процентного содержания фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СФМ), фосфатидилхолина (ФХ) и кардиолипина (КЛ).

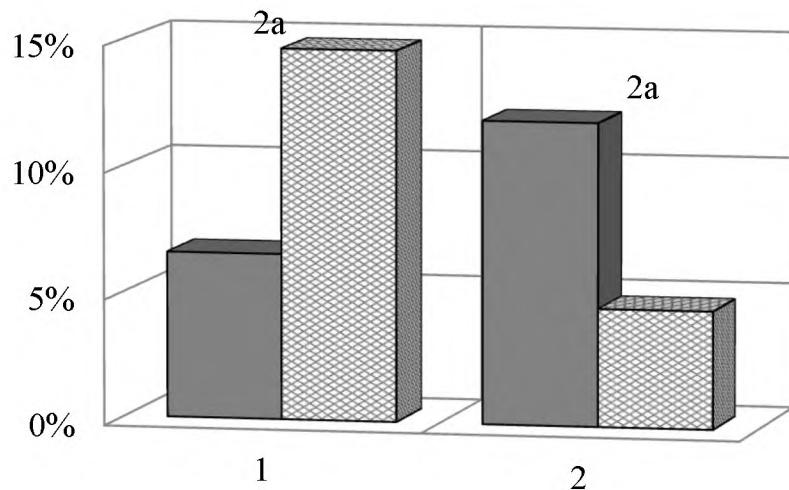
Медиана содержания ФС у обследованных групп не выходила за пределы референтных значений (2,32% – 14,86%). При этом уровень ФС у лиц АР был статистически значимо ниже ($p = 1,55 \times 10^{-5}$) относительно жителей ПР. В АР значение медианы ФС составило 5,98 % [3,31; 8,49], а у лиц ПР уровень данного липида составил 7,42% [5,03; 10,77], в соответствии с рисунком 1.



3а – $p < 0,001$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР

Рисунок 1 – Содержание фосфатидилсерина (ФС, %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР

Необходимо также отметить, что в АР частота встречаемости аномально низких значений ФС статистически значимо выше ($p = 5,70 \times 10^{-3}$) по сравнению с ПР, что составило 14,7% и 6,6% жителей соответственно. Смещение в сторону аномально высоких значений данного показателя имело место у 4,7% лиц АР, что статистически значимо ниже ($p = 5,70 \times 10^{-3}$) в сравнении с ПР на 7,3%, в соответствии с рисунком 2.



■ – ПР; ▨ – АР; 1 – ниже референтных значений; 2 – выше референтных значений;

2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР

Рисунок 2 – Частота встречаемости лиц с отклонениями уровня ФС от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ПР

Основным представителем сфинголипидов у человека являются сфингомиелины, содержащиеся, главным образом, в сером и белом веществе головного и спинного мозга, в оболочке аксонов периферической нервной системы, есть в печени, почках, эритроцитах и других тканях. В качестве жирных кислот выступают насыщенные и мононенасыщенные. В нервной ткани сфингомиелин участвует в передаче нервного сигнала по аксонам. В последние годы активно разрабатывается роль сфинголипидов в регуляции внутриклеточных процессов в качестве источника вторичного мессенджера церамида [100].

Анализ содержания СФМ у жителей исследуемых регионов не выявил статистически значимых различий. В АР медиана данного сфинголипида составила 21,63% [18,86; 25,89], а в ПР 21,83% [18,86; 25,89], что находится в пределах референтных значений (15,94% – 30,93%), в соответствии с рисунком 3.

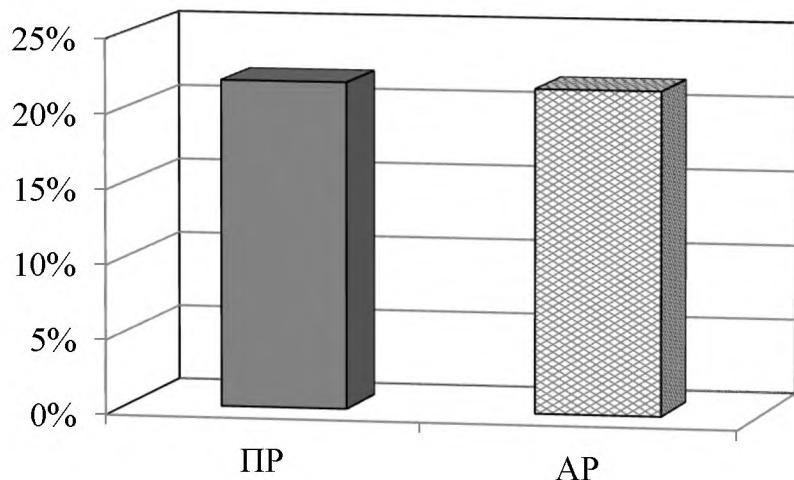
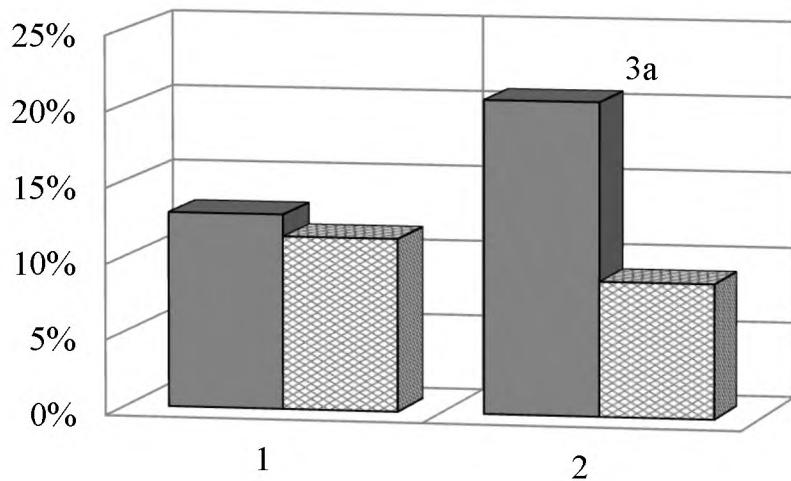


Рисунок 3 – Содержание сфингомиелина (СФМ, %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР

Смещение уровня СФМ в сторону аномально высоких значений встречается у 20,7% обследованных лиц ПР, что статистически значимо выше ($p = 1,00 \times 10^{-4}$) по сравнению с группой обследованных АР, где частота встречаемости составило 9%. В свою очередь доля аномально низких значений СФМ в обоих регионах составило около 12% обследуемого контингента, в соответствии с рисунком 4.



■ – ПР; ▨ – АР; 1 – ниже референтных значений; 2 – выше референтных значений;
3а – $p < 0,001$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР

Рисунок 4 – Частота встречаемости лиц с отклонениями показателя СФМ от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ПР

Значение медианы холин содержащей фракции у жителей ПР составило 61,81% [49,89; 68,52], а у лиц в АР 62,74% [56,38; 67,74], что не превышала референтного предела (46,2% – 70,4%) в соответствии с рисунком 5.

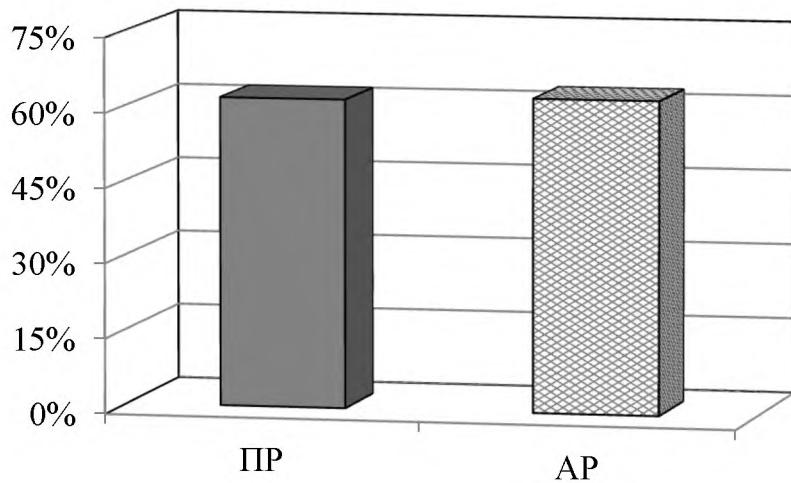
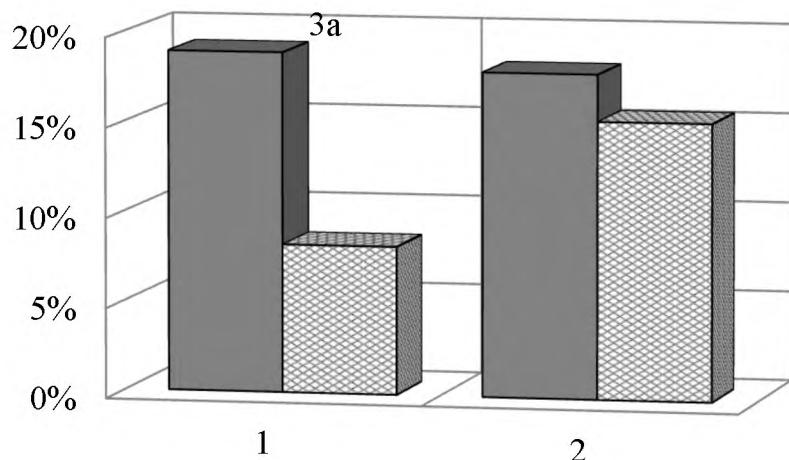


Рисунок 5 – Содержание фосфатидилхолина (ФХ, %) в сыворотке крови у практически здоровых жителей АР и ПР

Частота встречаемости аномально низких показателей ФХ наблюдалась у 18,9% обследованных лиц ПР, что статистически значимо выше ($p = 2,00 \times 10^{-4}$) по

сравнению 8,2% лиц АР. Следует так же отметить смещение в сторону аномально высоких значений у 18,0% лиц ПР и у 15,4 % АР, в соответствии с рисунком 6.



■ – ПР; ▨ – АР; 1 – ниже референтных значений; 2 – выше референтных значений;
За – $p < 0,001$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР

Рисунок 6 – Частота встречаемости лиц с отклонениями показателя ФХ от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ПР

Более полную картину о фосфолипидном профиле у жителей Севера России можно получить при анализе содержания дифосфатидилглицерида. У лиц обследуемых территорий значение медианы КЛ не превышала референтных значений (6,1% – 17,5%) и составила 10,07% [7,12; 13,28] в ПР, а для обследованного населения АР 9,98% [6,83; 14,45], в соответствии с рисунком 7.

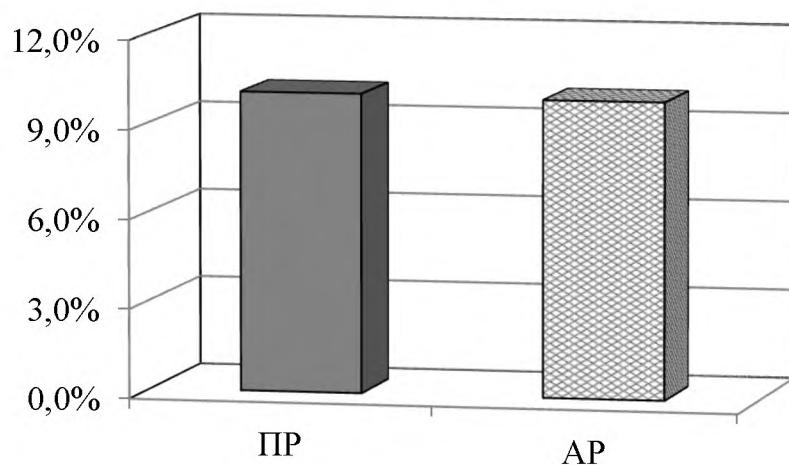
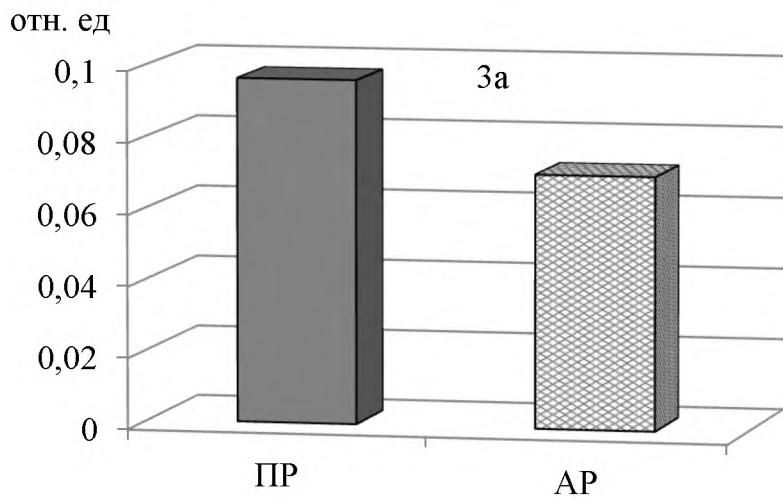


Рисунок 7 – Содержание кардиолипина (КЛ, %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР

Встречаемость аномально низких значений имело место у 16,8% жителей ПР, и у 19,4% лиц АР. В свою очередь смещение в сторону аномально высоких значений наблюдалось у 9,6% обследованных ПР и у 13,3% в АР, в соответствии с рисунком 8.



Для изучения информативной оценки изменений фосфолипидов в зависимости от региона проживания результаты суммированы следующим образом: рассмотрена направленность изменений мембраностабилизируемых компонентов (СФМ и ФХ) и легкоокисляемых ФЛ (ФС). Определены величины окисляемости липидов (ВОЛ) как отношение суммы легкоокисляемых к сумме трудноокисляемых ФЛ, т.е. ФС/СФМ+ФХ . Выявлен значимо низкий индекс ВОЛ у практически здоровых лиц АР 0,071 [0,037; 0,105], $p = 1,36 \times 10^{-6}$ по сравнению с ПР 0,096 [0,061; 0,144], что может свидетельствовать о снижении у лиц АР легкоокисляемых фосфолипидов (фосфатидилсерин), на фоне повышения трудноокисляемых фосфолипидов (фосфатидилхолин, сфингомиелин), в соответствии с рисунком 9. Выявленное изменение в фосфолипидном статусе у жителей АР можно рассматривать как компенсаторную адаптивную реакцию к более экстремальным условиям проживания, обеспечивающую большую стабильность клеточных мембран.



За – $p < 0,001$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР

Рисунок 9 – Величина окисляемости липидов в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР

Таким образом, полученные данные исследования свидетельствуют, что у жителей АР происходит снижение уровня ФС по сравнению с обследованными группами ПР. Уменьшение доли легкоокисляемой фракции ФС в общем пуле сывороточных фосфолипидов не оказывается на показателях других фракций фосфолипидов.

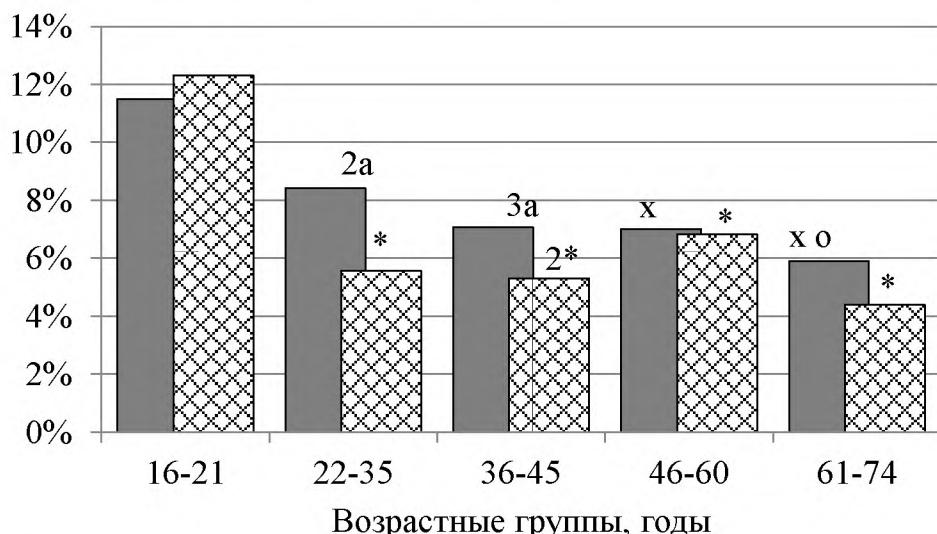
Частота встречаемости дефицитных состояний ФС была выше в АР, а ФХ – в ПР при одинаковой частоте низких уровней СФМ обоих регионах. Необходимо также отметить, что в ПР, превышающих норму значений СФМ, было больше, чем в АР при одинаковой в обоих регионах встречаемости высоких уровней ФХ.

Данные изменения приводят к снижению индекса ВОЛ у практически здоровых лиц АР по сравнению с ПР. Выявленные специфические особенности у лиц, проживающих в климатогеографических условиях Арктики можно рассматривать как компенсаторную адаптивную реакцию к более экстремальным условиям проживания, обеспечивающую большую стабильность клеточных мембран.

3.2 Динамика возрастных изменений фракций сывороточных фосфолипидов у практически здоровых жителей арктических и приарктических территорий России

В данной работе были также изучены изменения фосфолипидного статуса у жителей АР и ПР в различные возрастные периоды. Все обследованные лица разделены на пять возрастных групп: первая – юношеский возраст (16-21 год); вторая – первый период зрелого возраста (22-35 лет); третья – второй период зрелого возраста (46-60 лет); четвертая – третий период зрелого возраста (46-60 лет); пятая группа – пожилой возраст (61-74 лет).

Сравнивая обеспеченность ФС у жителей Северных регионов России, в зависимости от возраста и территории проживания следует отметить, что в первой группе обследованных 16-21 лет статистически значимых различий между регионами не зафиксировано, у лиц проживающих в ПР медиана составила 11,49% [6.23; 12,65], а в АР 12,3% [6.23; 12,65], что не превышала референтных значений (2,32 – 14,85%), в соответствии с рисунком 10.



■ – ПР; ▨ – АР; 2a – $p < 0,01$; 3a – $p < 0,001$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР; * – $p < 0,05$; 2* – $p < 0,01$ – статистически значимые различия относительно 1-й возрастной группы; x – $p < 0,05$ – статистически значимые различия относительно 2-й возрастной группы; 0 – $p < 0,05$ – статистически значимые различия относительно 3-й возрастной группы.

Рисунок 10 – Динамика возрастных изменений уровня фосфатидилсерина (ФС, %) в сыворотке крови у практически здоровых жителей АР и ПР

У жителей АР в юношеском возрасте был отмечен статистически значимый рост данного липида относительно второй, третьей, четвертой и пятой группы ($p = 3,53 \times 10^{-2}$, $p = 6,56 \times 10^{-3}$, $p = 4,00 \times 10^{-2}$, $p = 1,13 \times 10^{-2}$ соответственно), а у 16,7% обследованных зафиксировано отклонение от референтных значений в сторону повышения, в соответствии с рисунком 11.



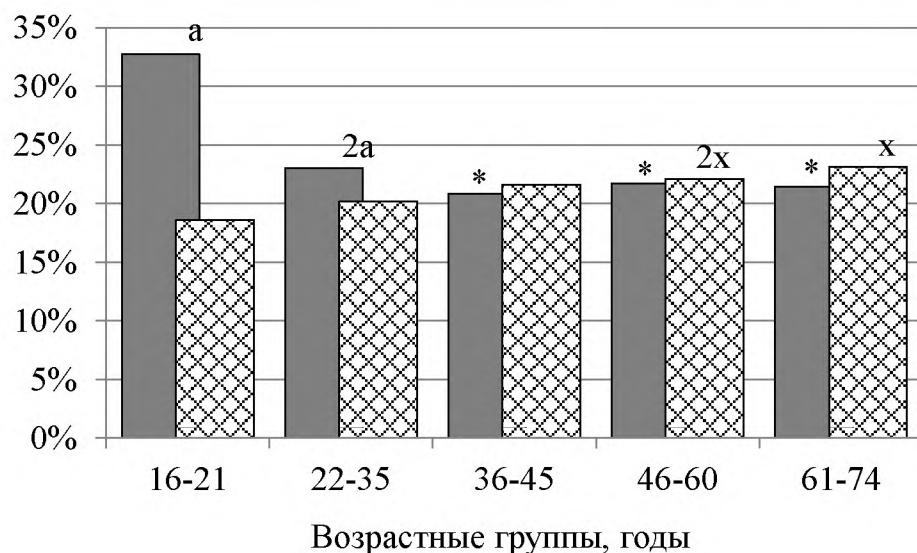
а – $p < 0,05$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР
Рисунок 11 – Распределение частот отклонения от референтных значений уровня ФС у практически здоровых жителей АР и ПР в зависимости от возраста и региона проживания

В свою очередь у лиц второй и третьей возрастной группы, проживающих на территории АР, установлено статистически значимое снижение ($p = 5,16 \times 10^{-4}$, $p = 3,36 \times 10^{-4}$, соответственно) медианы ФС (5,56% [6,23; 12,65], 5,29% [2,74; 7,82] соответственно) относительно жителей ПР (8,14% [6,37; 10,61], 7,06% [5,47; 11,00]). Необходимо также отметить статистически значимое ($p = 4,34 \times 10^{-2}$) повышение доли аномально низких значений содержания ФС у жителей 22-35 лет АР, где частота встречаемости составила 16,3% случаев в отличие от 4,7% в ПР.

У жителей ПР в четвертой и пятой возрастных групп наблюдается статистически значимое снижение ($p = 2,83 \times 10^{-2}$, $p = 1,94 \times 10^{-2}$ соответственно) медианы ФС (7,01% [4,51; 10,83] и 5,9% [3,32; 8,4] соответственно) относительно лиц второй группы. Вместе с тем у испытуемых пожилого возраста также

отмечается статистически значимое снижение ($p = 4,41 \times 10^{-2}$) относительно и третей группы. Несмотря на более низкие показатели ФС у жителей 46-60 и 61-74 лет отклонения в сторону снижения незначительны (9,2%, 14,3% соответственно лиц в ПР и 17,4%, 11,1% соответственно лиц в АР). Необходимо отметить, что в группе 46-60 лет ПР частота встречаемость аномально высоких значений ФС (13,8%) статистически значимо выше ($p = 5,56 \times 10^{-2}$) в сравнении с АР (3,9%), а у лиц пожилого возраста данная встречаемость наблюдалась только в ПР у 7,3%.

При анализе показателей СФМ территориальная особенность наблюдалась только в первой и второй возрастной группе. У жителей юношеского и первого периода зрелого возраста ПР медиана содержания СФМ (32,72% [26,08; 36,60], 23,00% [18,40; 32,77] соответственно) статистически значимо выше ($p = 1,92 \times 10^{-2}$, $p = 5,34 \times 10^{-3}$) параметров жителей аналогичного возраста в АР (18,57% [16,01; 25,76], 20,16% [16,9; 23,86] соответственно), в соответствии с рисунком 12.



■ – ПР; ▨ – АР; a – $p < 0,05$; 2a – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР; * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия относительно 1-й возрастной группы; x – $p < 0,05$; 2x – $p < 0,01$ – статистически значимые различия относительно 2-й возрастной группы

Рисунок 12 – Динамика возрастных изменений уровня сфингомиелина (СФМ, %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР

Отклонение в сторону повышения от референтных значений у лиц ПР в возрасте 16-21, 22-35 и 36-45 лет составило 66,7%, 26,8%, 16,9% соответственно,

что статистически значимо ($p = 9,10 \times 10^{-3}$, $p = 2,20 \times 10^{-3}$, $p = 1,59 \times 10^{-3}$) превышало параметры сверстников в АР, где частота встречаемости была на уровне 8,3%, 6,7%, 4,3% соответственно, в соответствии с рисунком 13.

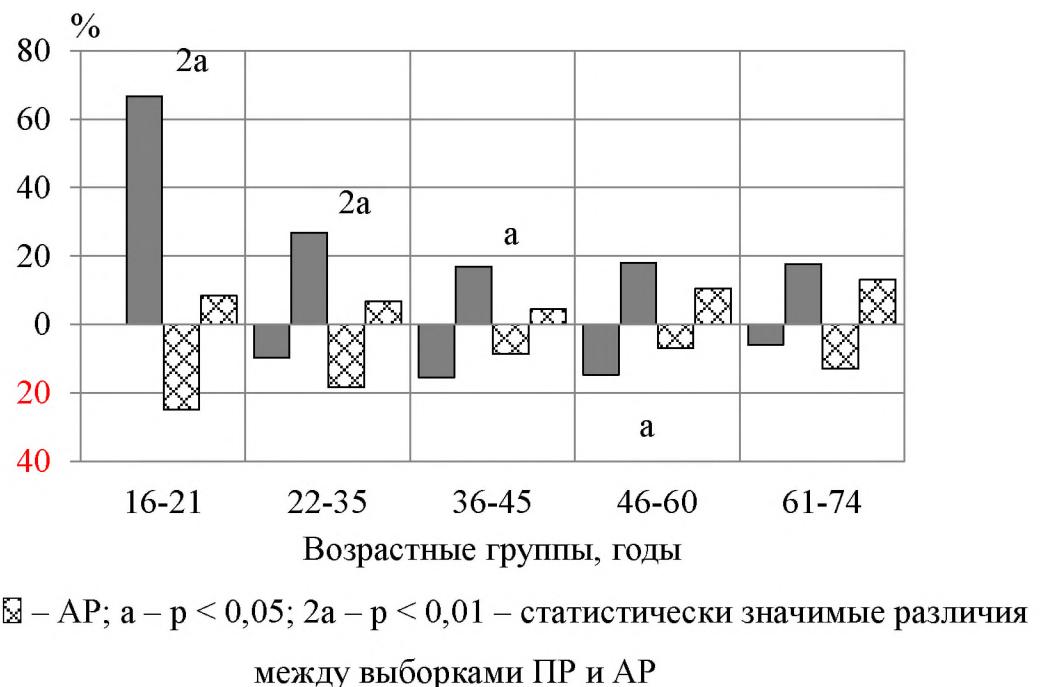


Рисунок 13 – Распределение частот отклонения от референтных значений уровня СФМ у практически здоровых жителей АР и ПР в зависимости от возраста и региона проживания

В ПР статистически значимо низкие показатели ($p = 1,28 \times 10^{-2}$, $p = 1,53 \times 10^{-2}$, $p = 1,73 \times 10^{-2}$) СФМ установлены в третьей, четвертой и пятой возрастной группе (20,82% [16,97; 25,95], 21,73% [17,39; 27,28], 21,43% [18,83; 25,93]), в сравнении с жителями первой возрастной группы, а у лиц АР наоборот в возрасте 46-60, 61-74 года наблюдается статистически значимое повышение ($p = 3,57 \times 10^{-3}$, $p = 3,61 \times 10^{-2}$) обеспеченности СФМ (22,09% [19,67; 26,43], 23,12% [20,35; 29,18] соответственно), относительно более младшей возрастной группы 22-35 лет (20,16% [16,9; 23,86]).

Необходимо также отметить частоту встречаемости аномально низких значений СФМ. В АР в первой, во второй, в третьей и пятой возрастной группе отклонение данного фосфолипида составило 25,0%, 18,3%, 8,6%, 13,0% лиц соответственно, а у жителей 46-60 лет отклонение от референтных значений выявлено в 7% случаев, что статистически значимо ниже относительно

сверстников ПР более чем в 2 раза. В свою очередь во второй, третей и пятой группе ПР данные изменение были на уровне 9,8%, 15,5% и 5,9% лиц.

Анализ возрастных изменений холин содержащей фракции фосфолипидов показал, что у обследованного населения АР и ПР во всех возрастных группах медиана содержания ФХ не выходила за пределы референтных значений (46,2% – 70,4%), в соответствии с рисунком 14.



В юношеском возрасте у жителей ПР встречаемость аномально низких значений ФХ зафиксировано в 50,0% случаев, в соответствии с рисунком 15, в свою очередь анализ уровня медианы данного фосфолипида (47,17% [37,48; 55,72]) выявил статистически значимое снижение ($p = 2,62 \times 10^{-2}$, $p = 3,00 \times 10^{-2}$) относительно третей и пятой возрастной группы (63,56% [55,3; 69,8], 64,54% [59,26; 70,05]). В АР в возрасте 16-21 год отклонение в сторону низких значений было зафиксировано у 25% обследованных, медиана содержания ФХ находилась на

уровне 57,39% [45,44; 66,96], что статистически значимо ниже ($p = 4,14 \times 10^{-2}$) показателей второй возрастной группы 66,28% [57,30; 70,91].

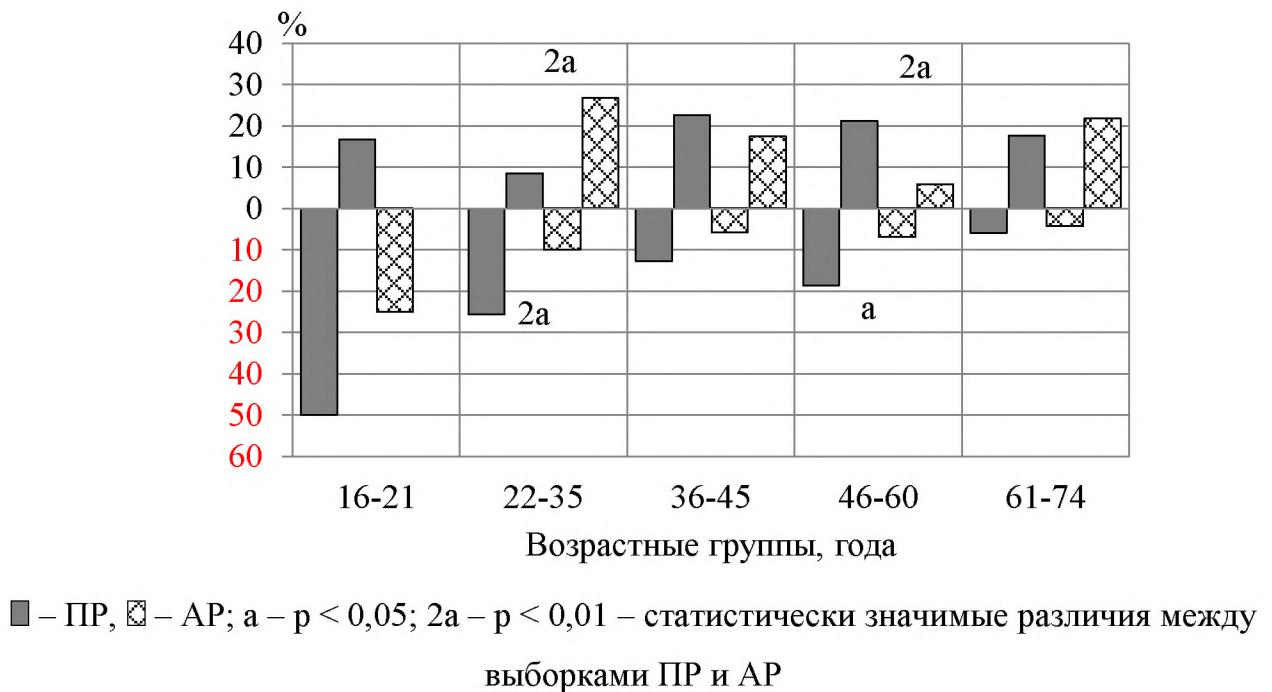


Рисунок 15 – Распределение частот отклонения от референтных значений уровня ФХ у практически здоровых жителей АР и ПР в зависимости от возраста и региона проживания

У 22-35 летних жителей ПР в сыворотке крови установлено статистически значимо низкое ($p = 1,77 \times 10^{-4}$) содержание ФХ (59,05% [45,08; 66,32]) по сравнению с жителями АР (66,28% [57,3; 70,91]), отклонения в сторону снижения наблюдалось у 25,6% обследованных ПР, что статистически значимо выше ($p = 1,93 \times 10^{-2}$) относительно лиц АР (10%). Доля лиц с аномально высокими значениями ФХ в группе 22-35 лет была статистически значимо выше ($p = 3,60 \times 10^{-3}$) в АР (26%) по сравнению с ПР (8,5%).

У обследованных групп возрасте 36-45, 46-60, 61-74 лет проживающих в ПР, отмечается статистически значимое ($p = 8,48 \times 10^{-3}$, $p = 3,34 \times 10^{-2}$, $p = 3,34 \times 10^{-2}$ соответственно) повышение концентрации ФХ (63,56% [55,3; 69,8], 62,50% [50,11; 68,61], 64,54% [59,26; 70,05] соответственно) по сравнению с испытуемыми второй возрастной группы. У лиц АР, наоборот, в возрасте 46-60 лет медиана содержания ФХ 61,15% [56,49; 65,95] статистически значимо снижается по сравнению с

показателями второй и третьей возрастной группы ($p = 2,64 \times 10^{-3}$, $p = 1,14 \times 10^{-2}$ соответственно).

Важно также отметить, что у лиц четвертой группы в АР частота встречаемости как аномально низких, так и аномально высоких значений (7,0%, 5,8% соответственно) статистически значимо ниже ($p = 1,41 \times 10^{-2}$, $p = 3,34 \times 10^{-3}$) по сравнению с лицами проживающих в ПР (18,6%, 21,2% соответственно). Отклонение от референтной нормы также отмечалось у третьей и пятой возрастной группы, в ПР отклонение в сторону низких значений составило 12,7%, 5,9% лиц, а в АР 5,8%, 4,3% лиц соответственно, в свою очередь доля высоких значений находилась на уровне 22,5%, 17,6% случаев у жителей ПР и 17,4%, 21,7% случаев у лиц АР.

При анализе медианы КЛ в зависимости от возраста следует отметить, что статистически значимые изменения в сторону снижения ($p = 8,76 \times 10^{-3}$) выявлены у обследуемых лиц ПР в возрасте 36-45 лет (8,56% [6,72; 12,74]) относительно более младшего возраста 22-35 лет, где уровень данного фосфолипида составил 11,85% [7,57; 14,17], в соответствии с рисунком 16.



■ – ПР; ▨ – АР; * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия относительно 1-й возрастной группы; 2x – $p < 0,01$ – статистически значимые различия относительно 2-й возрастной группы

Рисунок 16 – Динамика возрастных изменений уровня кардиолипина (КЛ, %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР

У 22-35 летних жителей АР содержание КЛ (8,06 [5,72; 11,58]) было статистически значимо ниже ($p = 3,44 \times 10^{-2}$), чем у 16-21 и 46-60 летних (13,63 [7,41; 20,53], 11,37 [8,07; 14,35] соответственно). При этом у жителей первой группы 16-21 год в ПР и АР наблюдался наиболее высокий уровень медианы КЛ в сыворотке крови (13,63% [7,41; 20,53] (13,09% [7,41; 21,52] соответственно), отклонение в сторону повышения установлены в 30,3% случаев, а доля обследованных жителей с низкими значениями составило 16,7%, в соответствии с рисунком 17.

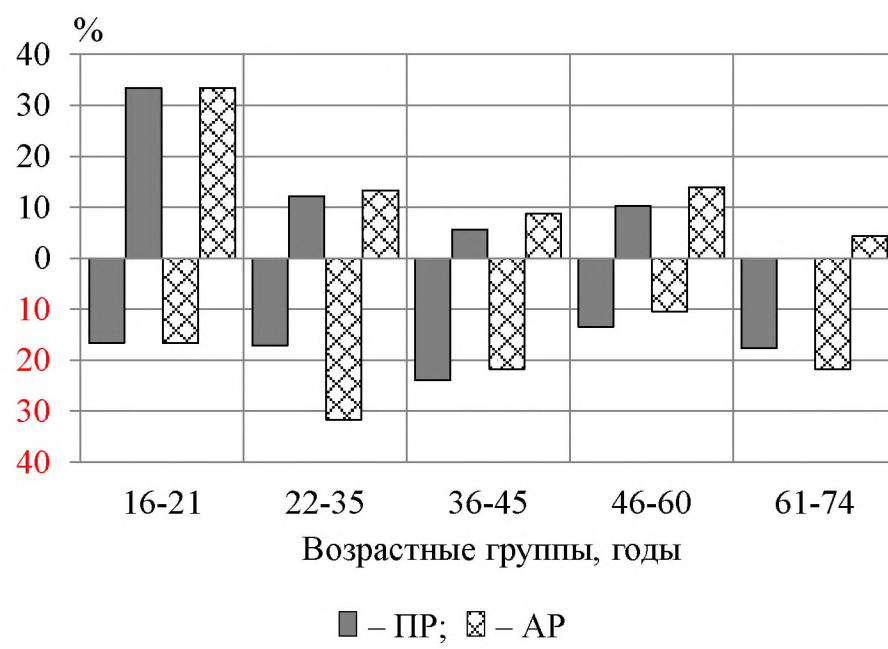


Рисунок 17 – Распределение частот отклонения от референтных значений уровня КЛ у практически здоровых жителей АР и ПР в зависимости от возраста и региона проживания

В возрастной группе 22-35 лет статистически значимо ($p = 4,20 \times 10^{-2}$) ниже референтных значений содержание КЛ установлено у 31,7% лиц АР и 17,1% в ПР, при этом отклонение в сторону повышения имело место у 13,3% лиц АР и у 12,2% обследуемых жителей ПР.

В АР у обследованных лиц третьей и четвертой группы частота встречаемости аномально низких значений КЛ выявлено у 21,7% и 10,5% лиц соответственно, доля жителей с превышающими значениями референтного уровня данного параметра составило 8,7%, 14,0% соответственно. Сравнивая обеспеченность КЛ в ПР следует отметить, что у жителей в возрасте 36-45 лет в

5,6% случаев, а в группе 46-60 лет в 10,3% случаев выявлено его повышенное содержание, в свою очередь аномально низкие значения имели место у 23,9% и у 13,5% лиц соответственно.

Сравнительный анализ содержания КЛ у лиц пожилого возраста не показал региональных различий (9,64% [6,59; 12,02] в АР, 10,08% [6,75; 10,81] в ПР), отклонение в сторону аномально низких значений более выражено у жителей АР (21,7%), менее выражено у жителей ПР (17,6%), частота регистрации высоких значений имела место только у 4,3% лиц АР.

Анализируя полученные результаты изменения уровней исследуемых фракций сывороточных фосфолипидов в различные возрастные периоды, можно констатировать следующее.

У жителей АР в юношеском возрасте фосфолипидный спектр периферической крови характеризовался наибольшим процентным содержанием лекоокисляемой фракции ФС, по сравнению с другими возрастными группами и снижением мембраностабилизирующей фракции ФХ относительно старших возрастных групп.

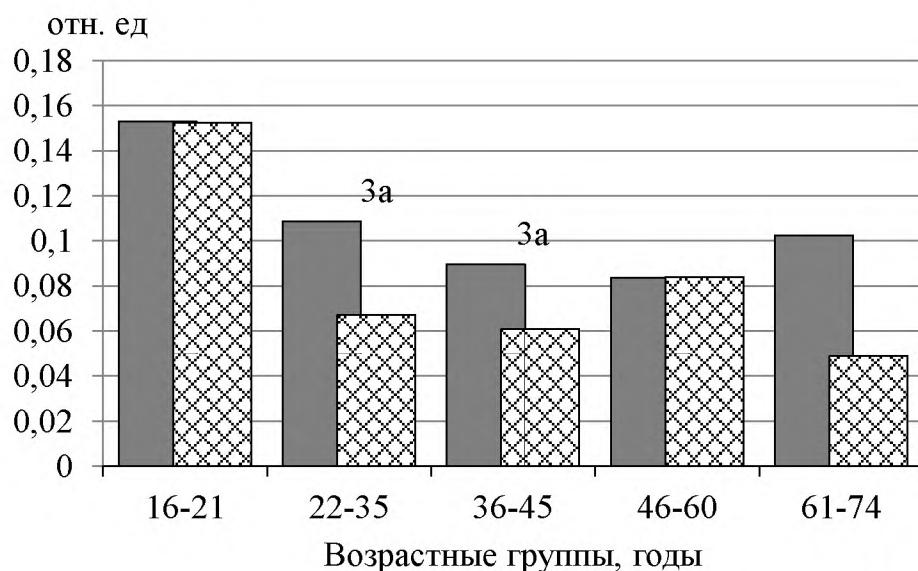
В целом содержания структурных фосфолипидов в сыворотке крови во всех возрастных группах соответствовало референтным значениям. При этом у лиц второй 22-35 лет и третьей возрастной группы 36-45 лет ПР уровень ФС статистически значимо повышается по сравнению с их сверстниками в АР. В свою очередь, так же следует отметить низкую обеспеченность ФХ у лиц 22-35 лет проживающих на территории ПР, по сравнению со сверстниками АР.

Отличительной особенностью динамики содержания СФМ в сыворотке крови у жителей ПР, является снижение данного сфинголипида в группах 36-45 лет, 46-60 лет, 61-74 лет по сравнению с первой возрастной группой. При этом у лиц АР в возрастных группах 16-21 лет, 22-35 лет показатели СФМ статистически значимо меньше, чем у их сверстников в ПР.

Анализ содержания КЛ в сыворотке крови у лиц обоих регионов не выявил статистически значимых различий. У жителей АР в возрасте 22-35 лет медиана содержания КЛ имела статистически значимо низкие значения относительно младшей возрастной группой с последующим повышением в группе 46-60 лет.

Оценивая весь массив представленных показателей фракций фосфолипидов в периферической крови у жителей Северных территорий можно заключить, что флюктуации фосфолипидов в большей степени определялись изменениями со стороны ФС и ФХ.

При оценке величины окисляемости липидов у практически здоровых жителей различных климатогеографических районов в различные возрастные периоды выявлено статистически значимое снижение ($p = 1,41 \times 10^{-4}$, $p = 3,69 \times 10^{-4}$) данного индекса у 22-35 и 36-45 летних жителей АР (0,067% [0,036; 0,100]) по сравнению с их сверстниками проживающих в ПР (0,109% [0,077; 0,141]), в соответствии с рисунком 18.



2a – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ПР и АР

Рисунок 18 – Величины окисляемости липидов в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ПР в различные возрастные периоды.

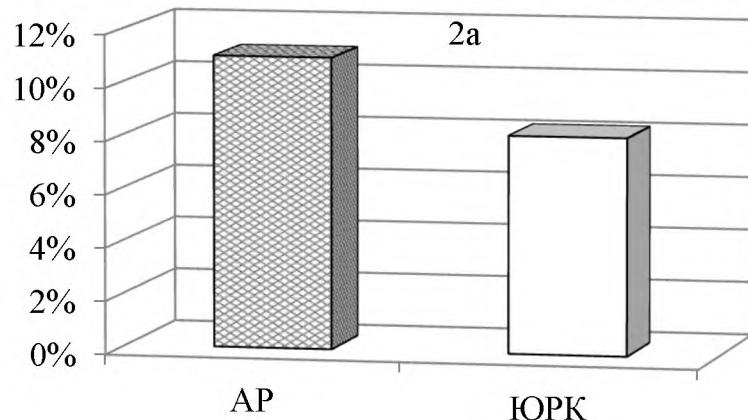
Таким образом, у жителей АР с увеличением возраста, особенно более выражено у лиц второй и третьей возрастной группы снижается уровень легкоокисляемой фракции ФС. Данное снижение обеспечивалось в первую очередь за счет повышения трудноокисляемой фракции ФХ. Учитывая роль ФХ как естественного протектора мембран, повышение содержания его у лиц АР создает, вероятно, благоприятные условия для работы мембраносвязанных ферментов и повышает антиокислительные свойства мембранных фосфолипидов. Такая перестройка в фосфолипидном статусе, скорее всего, может быть причиной

адаптации коренного населения к экстремальным условиям арктических территорий.

3.3 Сравнительный анализ фракций сывороточных фосфолипидов у практически здоровых жителей различных климатогеографических широт на примере арктического региона Севера (поселок Несь) и южного региона Кавказа (город Цхинвал)

Для выявления особенностей в содержании отдельных фракций фосфолипидов у жителей Арктики, был проведен анализ сравнения между населением Северного района (поселок Несь) и жителями Республики Южная Осетия (город Цхинвал).

У жителей АР показатели содержания ФС (10,99% [8,36; 13,18]) сравнительно статистически значимо выше ($p = 4,58 \times 10^{-3}$) параметров обследованных лиц ЮОРК (8,19% [6,66; 11,20]), в соответствии с рисунком 19.



2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ЮОРК и АР

Рисунок 19 – Содержание фосфатидилсерина (ФС %) в сыворотке крови у практически здоровых жителей АР и ЮОРК

Необходимо также отметить, что у жителей АР отклонение в сторону повышения установлено в 15,6% случаях, а в ЮОРК встречаемость лиц с аномально высокими значениями ФС была в 3 раза ниже и составила 4,6%, в соответствии с рисунком 20.

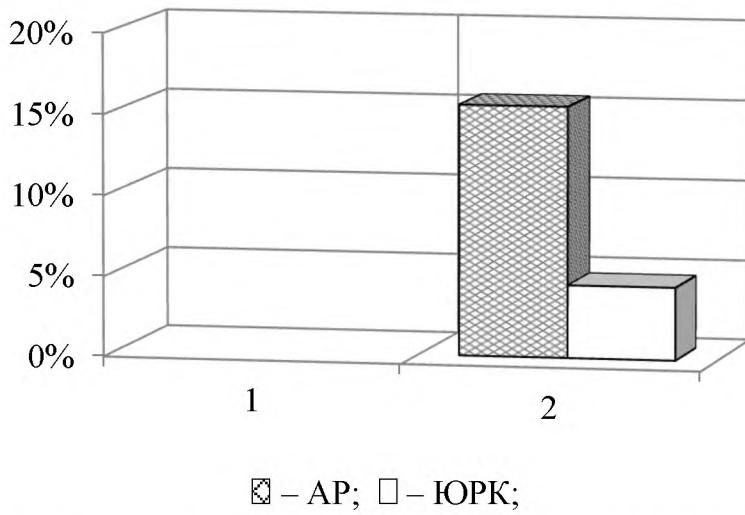


Рисунок 20 – Частота встречаемости лиц с отклонениями показателя ФС от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ЮРК

Сравнивая обеспеченность СФМ у лиц различных климатогеографических территорий проживания, следует отметить, что у обследованных жителей АР медиана содержания данного фосфолипида (22,09% [17,72; 28,74]) имела тенденцию к повышению ($p = 6,94 \times 10^{-2}$) относительно параметров обследуемой группы в ЮРК (20,08% [14,61; 25,07]), в соответствии с рисунком 21.

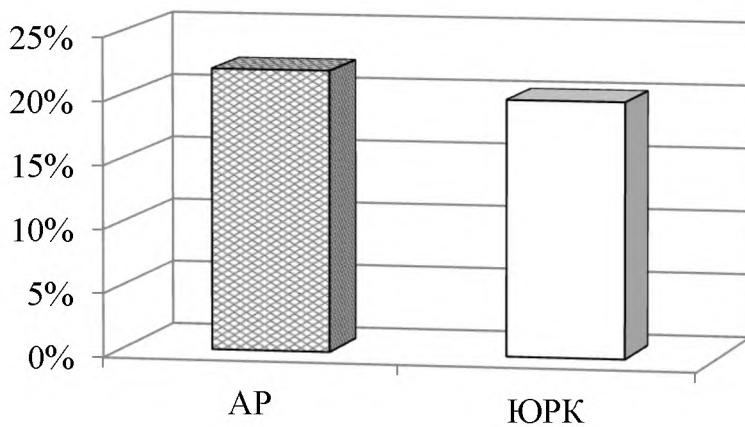


Рисунок 21 – Содержания сфингомиелина (СФМ %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ЮРК

При этом в АР частота встречаемости жителей с аномально низкими значениями СФМ была на 13,3% ниже, чем у испытуемых в ЮРК и составила

20,0% лиц. В свою очередь, уровень СФМ у жителей АР в 20,0% случаев выше референтных значений, а в ЮОРК отклонение в сторону высоких показателей не превышало и 9% обследуемых, в соответствии с рисунком 22.

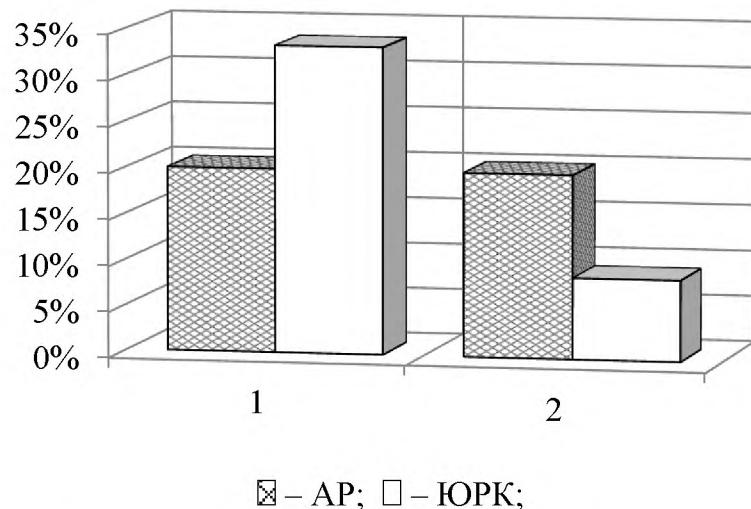
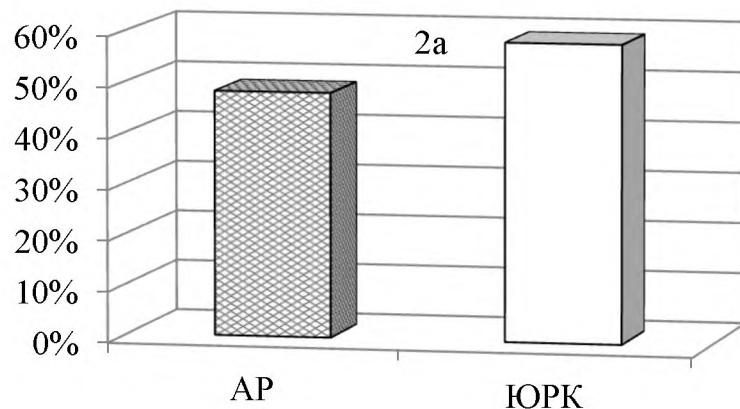


Рисунок 22 – Частота встречаемости лиц с отклонениями показателя СФМ от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ЮОРК

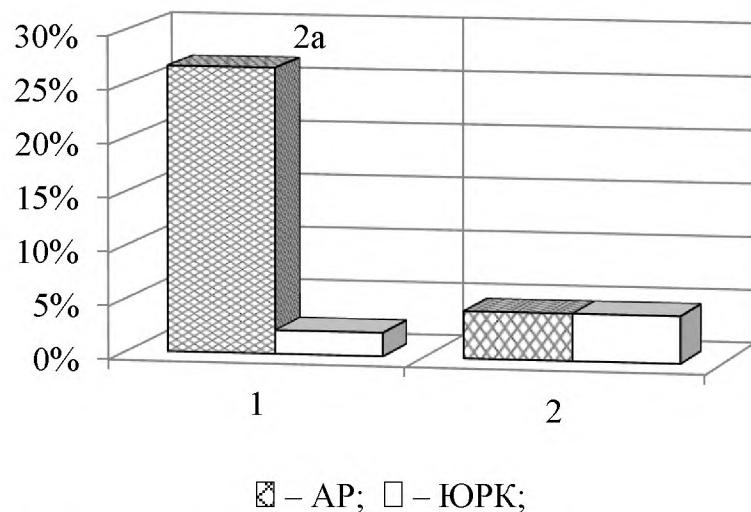
Медиана содержания ФХ у обследованных групп не выходила за пределы референтных значений. При этом уровень ФХ у лиц АР был статистически значимо ниже ($p = 3,17 \times 10^{-3}$) относительно жителей ЮОРК. В АР значение медианы ФХ составило 49,22% [43,53; 62,87], а у лиц ЮОРК уровень холин содержащей фракции составил 58,73% [51,67; 62,34], в соответствии с рисунком 23.



2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ЮОРК и АР

Рисунок 23 – Содержания фосфатидилхолина (ФХ %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ЮОРК

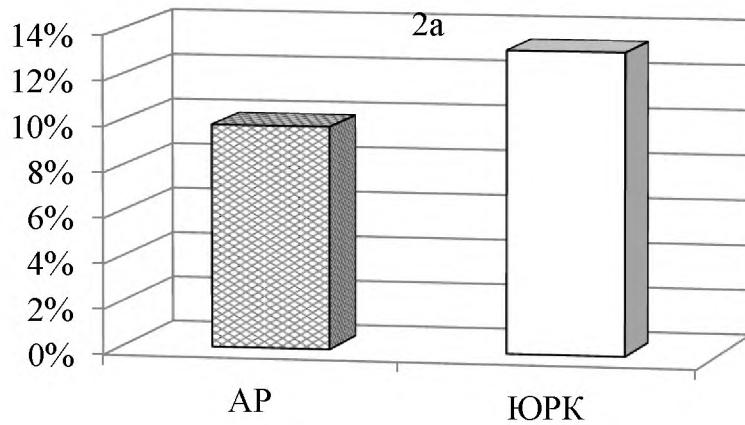
Не смотря на то, что у обследованных групп значение медианы ФХ не выходило за пределы референтных значений, отклонение в сторону аномально низких показателей статистически значимо более выражено ($p = 9,00 \times 10^{-3}$) у лиц проживающих в АР (26,7%) по сравнению с жителями ЮРК (2,2%). В свою очередь доля лиц с аномально высокими значениями ФХ в обоих регионах составила около 4%, в соответствии с рисунком 24.



1 – ниже референтных значений; 2 – выше референтных значений;
2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ЮРК и АР
Рисунок 24 – Частота встречаемости лиц с отклонениями показателя ФХ от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ЮРК

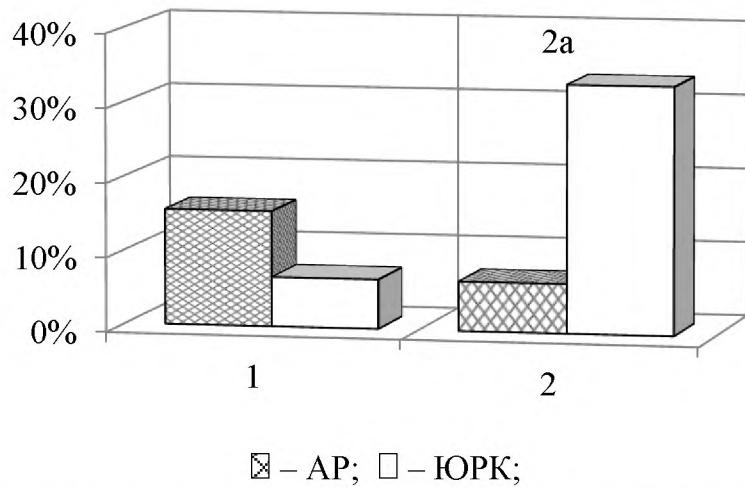
Последней отличительной особенностью в фосфолипидном профиле у жителей АР, явилось статистически значимое снижение ($p = 2,19 \times 10^{-3}$) уровня КЛ (9,81% [7,17; 13,49]) по сравнению с группой лиц проживающих в ЮР (13,31% [9,60; 19,30]), в соответствии с рисунком 25.

При анализе частоты отклонения от референтных значений установлено, что в 15,7% случаев у испытуемых в АР и у 6,7% обследованных лиц ЮРК недостаточная обеспеченность КЛ. В тоже время смещение уровня дифосфатидилглицерода в сторону аномально высоких значений зарегистрировано у 6,7% обследуемых лиц АР, что статистически значимо ниже ($p = 1,60 \times 10^{-3}$), чем у жителе ЮРК, где частота встречаемости составило 33,3% лиц в соответствии с рисунком 24.



2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ЮРК и АР

Рисунок 25 – Содержание кардиолипина (КЛ %) в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ЮРК



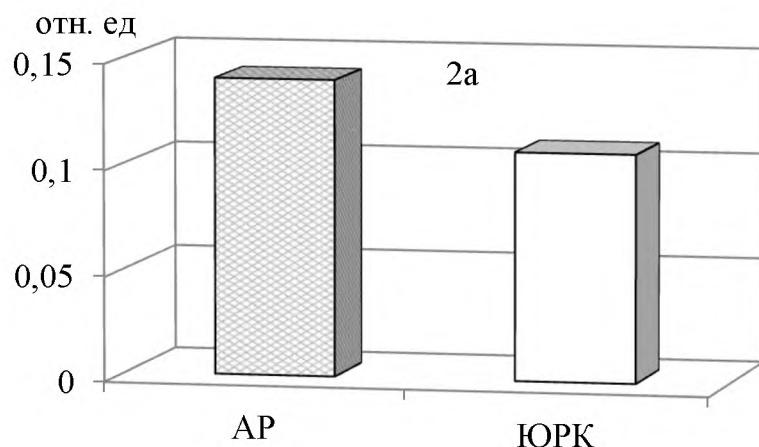
▨ – АР; □ – ЮРК;

1 – ниже референтных значений; 2 – выше референтных значений;

2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ЮРК и АР

Рисунок 26 – Частота встречаемости лиц с отклонениями показателя КЛ от референтных значений у практически здоровых жителей АР и ЮРК

Анализ интегрального коэффициента ВОЛ у практически здоровых лиц проживающих в различных климатогеографических районах выявил статистически значимое повышение ($p = 8,34 \times 10^{-3}$) данного индекса у жителей АР (0,141% [0,103; 0,178]) относительно лиц проживающих в ЮРК (0,108% [0,080; 0,151]), в соответствии с рисунком 27.



2а – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между выборками ЮОРК и АР

Рисунок 27 – Величина окисляемости липидов в сыворотки крови у практически здоровых жителей АР и ЮОРК

Суммируя результаты проведенного анализа, следует отметить, что фосфолипидный профиль периферической крови у жителей АР, относительно ЮОРК, сопровождается увеличением уровня ФС и снижением содержания КЛ и ФХ. Частота встречаемости дефицитных состояний ФХ, КЛ и избыток ФС больше в АР, КЛ – в ЮОРК, а дефицит и избыток СФМ в равной степени у лиц АР.

Снижение содержания холинсодержащей фракции в крови может иметь несколько причин. Наиболее вероятная из них – дефицит холина в пище, особенно учитывая сведения о высокой частоте гиповитаминоза у северян и исходя из того, что холин относится к витаминоподобным веществам. В свою очередь, следует отметить, что в организме человека частично происходит синтез данного метаболита. По-видимому, на показатели сывороточного ФХ могут оказывать влияние и вариации обмена белков, лимитирующих скорость наработки холина, или усиленное использование субстратов его синтеза в иных метаболических путях.

Наши данные свидетельствуют о том, что снижение доли мембранныстабилизирующей фракции в общем пуле сывороточных фосфолипидов приводит к соответствующему относительному нарастанию процентного содержания ФС и снижению уровня КЛ.

Повышение доли ФС у лиц, проживающих в АР по сравнению с жителями ЮР, вероятно, имеет компенсаторный характер, что связано с поддержанием

уровня ФХ. Известно, что важнейшим источником холина в организме человека является экзогенный холин пищи и холин, синтезируемый эндогенно из ФС. Можно предполагать, что эндогенный синтез холина у лиц данных групп оказывается недостаточным для покрытия его возросших потребностей и имеющейся ФХ в первую очередь используется для этерификации холестерина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было установлено, что функции фосфолипидов в организме многообразны и до конца еще не выяснены. Вместе с тем, фосфолипиды или их отдельные представители играют важную роль в структуре и функции клеточных мембран, в активации мембранных и лизосомальных энзимов, в проведении нервных импульсов, в свертывании крови, в иммунологических реакциях в процессах клеточной пролиферации и регенерации тканей, в переносе электронов в реакциях дыхательной цепи, во всасывании продуктов расщепления жиров. Кроме того, особая роль принадлежит фосфолипидам в формировании липопротеидных комплексов.

Большое значение в повышении устойчивости организма человека к действию экстремальных климатогеографических факторов Севера придается адаптивным метаболическим перестройкам мембран клеток. С накоплением липидов в мембранах клеток связывают высокий уровень окислительно-восстановительных процессов липопротеинов у жителей Севера. Высокий уровень перекисного окисления липидов и низкий уровень антиокислительных процессов являются патогномоничным явлением для коренных народов Севера.

Таким образом, фосфолипиды играют важную регуляторную роль в адаптации к низким температурам окружающей среды путем изменения вязкости мембран клеток.

В целом, анализ литературных данных позволяет сделать заключение о том, что воздействие экстремальным факторов среды на организм человека на Севере вызывает физиологические изменения на уровне фракций фосфолипидов в сторону их уменьшения. Гомеовязкостная адаптация мембран к холodu и гипоксии сопровождается накоплением в них липидов и перестройкой фосфолипидов, делающих мембрану более стабильной.

Первоначальной задачей настоящей работы было проведение сравнительного анализа показателей отдельных фракций сывороточных фосфолипидов у жителей арктических и приарктических территорий России. На основании полученных данных установлено, что у жителей АР происходит снижение уровня ФС по сравнению с обследованными группами ПР. При этом

содержание остальных фракций фосфолипидов в периферической крови лиц обследованных групп АР и ПР в целом находилось в сходных лимитах варьирования.

Анализ результатов изменения уровней исследуемых фракций сывороточных фосфолипидов в различные возрастные периоды показал, что у жителей АР в 16-21 лет фосфолипидный спектр периферической крови характеризовался наибольшим процентным содержанием ФС и снижением ФХ по сравнению с другими возрастными группами при одинаковом содержании СФМ. При этом в содержании КЛ у лиц обоих регионов не выявил статистически значимых различий, но у 22-35 летних жителей АР его уровень был значимо ниже, чем у 16-21 летних.

Изучение общих фосфолипидов и их фракций представляет особый интерес для лиц, проживающих в различных климатогеографических условиях, в частности у лиц арктического региона (п.Несь) и южного региона Кавказа (г.Цхинвал).

Результаты нашего исследования показали, что в фосфолипидном профиле наиболее выраженные флуктуации установлены у лиц ПР, затем АР и ЮРК, что свидетельствует о меньшей сбалансированности липидного обмена и снижении синтетических резервов печени у жителей северных территорий. Всё это, вероятно, сказывается на интенсивности процессов этерификации и элиминации холестерина из просвета и стенок кровеносных сосудов с увеличением риска развития метаболически обусловленных заболеваний, особенно в ПР.

В тоже время у представителей АР, относительно ЮРК, выявлено снижение уровня СФМ, ФХ и КЛ, что связано с влиянием экстремальных природно-климатических факторов Севера. Кроме того, повышение доли ФС у лиц АР по сравнению с жителями ЮРК, вероятно, имеет компенсаторный характер, что связано с поддержанием уровня ФХ. Известно, что важнейшим источником холина в организме человека является экзогенный холин пищи и холин, синтезируемый эндогенно из ФС. Можно предполагать, что эндогенный синтез холина у лиц АР оказывается недостаточным для покрытия его возросших потребностей с использованием ФХ, в первую очередь, для этерификации холестерина.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что в условиях Севра синтез ФЛ и ее фракций в организме изменяется, что вероятно обусловлено

недостаточным поступлением в организм незаменимых факторов питания, таких как полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты (токоферола, ретинола, селена и др.), незаменимые аминокислоты, например, метионин (для образования холина), а также экстремальные условия Севера могут привести к расстройству механизмов синтеза собственных фосфолипидов. Следовательно, изменение показателей фосфолипидного состава в сыворотке крови жителей Северных территорий, по нашему мнению, является одним из предикторов нарушений липидного обмена и требует дополнительных исследований.

В данном исследовании поставленные задачи были выполнены, цель – достигнута.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Биоорганическая химия: учебник / И.В. Романовский, В.В. Болтромеюк, Л.Г. Гидранович и др. – М.: НИЦ ИНФРА-М, Новое знание, 2015. – 504 с.
2. Биохимия: учебник / под ред. Е.С. Северина – 5-е изд., испр. и доп. – М.: «ГЭОТАР», 2009. – 768
3. Бичкаева, Ф.А. Обмен фосфолипидов и этерификация холестерина у жителей Европейского Севера: автореф. дис. на соискан. учен. степ. канд. биол. наук. Архангельск, 1999. – 22 с.
4. Бичкаева, Ф.А. Показатели фосфолипидного профиля у работников северного водного бассейна / Л.П. Жилина, Т.Б. Петрова, О.С. Власова // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 46-50.
5. Бойко, Е.Р. Влияние сезонности на состояние метаболических процессов у лиц, проживающих на архипелаге Шпицберген / Е.Р. Бойко, А.В. Ткачев // Журн. авиационной и экологической медицины. – 1994. – Т. 28, № 2. – С. 57-59.
6. Бойко, Е.Р. Метаболические особенности у представителей малочисленных народов Севера: автореф. дис. на соискан. учен. степ. канд. биол. наук. Ташкент, 1990. – 23 с.
7. Бойко, Е.Р. Некоторые закономерности метаболических перестроек у человека на Крайнем Севере // Физиология человека. – 1996. Т22, №4. 122-129.
8. Бойко, Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере: монография. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 191 с.
9. Буганов, А.А. Влияние фактора питания на состояние здоровья населения Крайнего Севера / А.А. Буганов, А.А. Агбалян, И.Е. Ионова // Медицина труда и промышленная экология, – 2003. – № 4. – С. 25-28.
10. Булавинцева, О.А. Обмен липидов: учебное пособие для студентов / О.А. Булавинцева, И.Э. Егорова. ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Кафедра химии и биохимии. – Иркутск: ИГМУ, 2013. – 37 с.
11. Бурлакова, Е.Б. Влияние липидов на мембранноферментативную активность // Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. – М.: Наука, 1977. – С. 16-27.

12. Бурлакова, Е.Б. Мембранные липиды как переносчики информации / Е.Б. Бурлакова, Г.В. Архипова, А.М. Голощанов // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М.: Наука, 1982. – 74 с.
13. Вахнина, Н.А. Содержание продуктов свободнорадикального окисления в крови жителей Европейского Севера // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т.9. – С. 182-185.
14. Власова, Н.В. Липидный обмен у коренных жителей Крайнего Севера Красноярского края / Н.В. Власова, И.И. Гительзон, Ю.Н. Окладников // Вопросы питания. – 1975. – №5. – С25-28.
15. Власова, О.С. Соотношения показателей углеводного обмена, обеспеченности биоэлементами, витаминами В₁, В₂ у детского и подростково-юношеского населения севера / О. С. Власова, Ф.А. Бичкаева, Н.И. Волкова, Т.В. Третьякова // Экология человека. – 2016. – № 6. – С. 15-20.
16. Влощинский, П.Е. Состояние углеводного и жирового обменов, их взаимосвязь со структурой питания у жителей Крайнего Севера: автореф. дис. на соискан. учен. степ. д-ра мед. наук. Новосибирск, 1999. – 36 с.
17. Гичев, Ю.П. Изменение функций печени при адаптации человека в условиях Севера // Физиология человека. – 1987. – Т13, №2. – С. 35-45.
18. Данилова, Р.И. Региональные особенности липидного обмена у жителей Европейского Севера / Р.И. Данилова, Е.Р. Бойко // Адаптация и резистентность организма на Севере. Сыктывкар, 1990. – С. 19-25.
19. Довгань, В.И. Адаптация человека на севере // Вестник ТОГИРРО. – 2016. – №1. – С. 302-303.
20. Доршакова, Н.В. Особенности патологии жителей Севера / Н.В. Доршакова, Т.А. Карпетян // Экология человека. – 2004. – №6. – С. 48-52.
21. Зайцева, О.И. Адаптивные вариации фосфолипидного состава мембран эритроцитов у детей различных регионов Сибири / О.И. Зайцева, В.П. Терещенко, Т.А. Колодяжная, Е.М. Дворяшина // Сибирское медицинское обозрение – 2008. – Т.51, №3. – С. 18-21.
22. Зубаиров, Д.М. Нарушение липидной асимметрии при термогемолизе эритроцитов человека / Д.М. Зубаиров, Г.И. Свинтенок // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т.48, №3. – С.33-35.

23. Климова, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
24. Козловская, А.В. Витамины и ферменты антиоксидантной системы в крови у женщин на севере / А.В. Козловская, Н.Н. Потолицына, В.Д. Шадрина, Е.Р. Бойко // Известия Коми научного центра УрО РАН. – 2016. – № 1(25). – С. 112-115.
25. Коломийцева, И.К. Липиды в гибернации и искусственном гипобиозе млекопитающих // Биохимия. – 2011. – Т.76, №12. – С. 1604-1614.
26. Кононов, Е.И. Липидный спектр сыворотки крови лиц мужского пола, проживающих в г. Архангельске / Е.И. Кононов, Т.А. Башмаков, А.А. Пилкин // Экология человека. – 1998. – №2. – С. 31-32.
27. Кононов, Е.И. Сезонные изменения липидного спектра у жителей г. Архангельска / Е.И. Кононов, А.А. Пилкин, В.П. Будяк, Т.А. Башмакова // Актуальные проблемы адаптации и здоровья населения Севера: Тез. докл. Юбил. Науч. Сессии АГМИ. – 1992. – С 8-10.
28. Луценко, М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 1998. – № 1. – С. 1-14.
29. Малявская, С.И. Обеспеченность витамином D различных возрастных групп населения г. Архангельска / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедев, Е.В. Гольышева // Экология человека. – 2016. – № 12. – С. 37-42.
30. Матаев, С.И. Метаболический синдром на Крайнем Севере / С.И. Матаев, Т.Н. Василькова – Тюмень: БИК ТюмГНГУ, 2011. – 132 с.
31. Митякина Ю.А. Биохимия: учебное пособие – М.: РИОР: ИНФРА-М, 2017. – 113 с.
32. Овсепян, Л.М. Возраст зависимые изменения содержания фосфолипидов и нейтральных липидов при старении / Л.М. Овсепян, Г.С. Казарян, А.А. Акопджанян, М.В. Львов // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, №2 – С. 250-254.
33. Останина, Л.Е. Роль липидов в энергообеспечении организма человека в условиях Крайнего Севера: Автореф. дис. на соискан. учен. степ. канд. биол. наук. Новосибирск, 1978. – 25 с.

34. Панин, Л.Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т.3, №3. – С. 6-11.
35. Панин, Л.Е. Полярный метаболический тип // Вопросы экологии человека в условиях Крайнего Севера Новосибирск, 1979. – С 23-32.
36. Севостьянова, Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на севере // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т12, №1. – С. 93-100.
37. Семенович, А.А. Нормальная физиология: учебник. В 2 ч. Ч. 2 / А.И. Кубарко под ред. А.И. Кубарко. – Минск: Высшая школа, 2014. – 604 с.
38. Сметанин, А.Л. Оценка витаминно-минерального статуса военнослужащих, проходящих службу на Крайнем Севере и в Санкт-Петербурге / А.Л. Сметанин, А.И. Андриянов, Е.С. Белозеров, Т.И. Субботина, Е.В. Ивченко, Н.Н. Кириченко, А.В. Кривцов, Н.А. Щукина, И.А. Коновалова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2015. – № 4 (57). – С. 5-11.
39. Смирнова, И.П. Эколого-физиологическая обусловленность в обмене холестерола и фосфолипидов структурного и метаболического фондов женского организма на Крайнем Севере: автореф. дис. на соискан. учен. степ. канд. биол. наук. М., 1990. – 17 с.
40. Снодграсс, Д.Д. Балтахинова М.Е., Кривошапкин В.Г. Метаболическая адаптация якутов (САХА) / Д.Д., Снодграсс, В.Р. Роув, Л.А. Тарская, Т.М. Климова, В.И. Федорова, М.Е. Балтахинова, В.Г. Кривошапкин // Якутский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 1-14.
41. Соломатина, Л.В. Здоровье трудоспособного населения Ямало-Ненецкого автономного округа / Л.В. Соломатина, А.А. Буганов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2007. – № 5. – С 34–35.
42. Сторожок, С.А. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С.А. Сторожок, Л.Ф. Панченко, Ю.Д. Филиппович, В.С. Глушков // Вопр. мед. химии. – 2001. – №2 – С.198-205

43. Твердохлиб, В.П. Общие механизмы адаптации и профилактика определяют здоровье здорового человека / В.П. Твердохлиб, Д.В. Твердохлиб, Г.М. Митинский // Вестник ЮУрГУ. – 2006 – №3 – С99-101.
44. Титов, В.Н. Сложные липиды кровотока: функциональная роль и диагностическое значение (обзорлитературы) // Клинич. лаб. диагностика. – 2012. – №12. – С. 3-10.
45. Фатеева, Н.М. Динамика показателей системы гемостаза и реакций перекисного окисления липидов в условиях экспедиционно-вахтового труда / Н.М. Фатеева, О.Ю. Абубакирова // Вестн. Тюм. гос. ун-та. – 2010. – № 3. – С. 78–83.
46. Хаснулин, В.И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998. – 337 с.
47. Хаснулин, В.И. Здоровье, северный тип метаболизма и потребность рыбы в рационе питания на Севере // Проблемы сохранения здоровья в условиях Севера и Сибири: Труды по медицинской антропологии. – М.: ОАО Типография «Новости», 2009 а. – С. 58-76.
48. Хаснулин, В.И. Психонейрогуморальные взаимоотношения и артериальная гипертензия у людей, работающих на Севере вахтовым методом // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 78–85.
49. Хаснулин, В.И. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин // Экология человека. – 2012. – №1. – С. 3-11.
50. Хаснулин, В.И. Этнопсихофизиологические механизмы выживания коренных жителей Севера в экстремальных климатогеографических условиях / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России. М.: Paulsen. – 2011. – С. 254-267.
51. Шенгоф, Б.А. Возрастные изменения сывороточных фосфолипидов у жителей европейского севера России // Бюллетень северного государственного медицинского университета. – 2015. – № 1(36). – С. 168-171.
52. Шенгоф, Б.А. Сравнительная характеристика сывороточных фосфолипидов у жителей арктических и приполярных регионов Севера России / Б.А. Шенгоф,

- Ф.А., Бичкаева, Е.В. Нестерова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2 (48). – С. 108-110.
53. Эмирбеков, Э.З. Свободнорадикальные процессы и состояние мембран при гипотермии: монография Ростов-на-Дону: Издательство ЮФУ, 2011. – 200 с.
 54. Юрлова, Л.Л. Гормональные и биохимические показатели крови у лиц вахтового труда в зависимости от стажа работы на северных газовых промыслах / Л.Л. Юрлова, С.В. Одинцов, П.В. Хаснулин, О.И. Кузьминова, Т.В. Панькина, В.И. Хаснулин, В.Г. Селятицкая // Бюл. СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 85-89.
 55. Ягъя, Н.С. Человек и охрана его здоровья на Севере / Н.С. Ягъя, П.А. Петров, В.С. Ягъя – Л.: Медицина, 1984. – 215 с.
 56. Armstrong D.L. Cholesterol and Sphingomyelin Modulate Diacylglycerol-induced perturbation of Phosphatidylcholine Membrane Structure / D.L. Armstrong, D.B. Borchardt, R. Zidovetzki // Biophys. J. (Annual Meeting Abstracts. – 2002. – Vol. 82. – P. 154.
 57. Asymmetric addition of ceramides but not dihydroceramides promotes transbilayer (flip-flop) lipid motion in membranes / F.X. Contreras, G. Basanez, A. Alonsoetal. // Biophys. J. – 2005. – Vol. 88, N1. – P. 348-359.
 58. Bang H.O., Dyeberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos // Adv. in nutritional research. N.Y.: Plenum Press. – 1980. – P. 1-22.
 59. Becker K.Z.A. Novel Human Erythrocyte Glycosyl-phosphatidylinositol (GPI)-anchored Glycoprotein ACA. Isolation, Purification, Primary Structure Determination, and Molecular Parametersofits Lipid Structure / K.Z.A. Becker, P.A.J. Temess // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol .277. – P. 472-478.
 60. Binder H. Dehydration Induces Lateral Expansion of Polyunsaturated 18:0 – 22:6 Phosphatidylcholineina New Lamellar Phase / H. Binder, K. Gawrisch // Biophys. J. – 2001. – Vol. 81. – P. 969-982.
 61. Buiak M.A., Buganov A.A., Lobanov A.A., Popov A.I. Blood free radical oxidation indices in the inhabitants of the Yamal-Nenets Autonomous District // Gig. Sanit. – 2010. – V. 2. – P. 39-42.
 62. Daleke D.L. Regulation of transbilayer plasma membrane phospholipid asymmetry / D.L. Daleke // J. Lipid Res. – 2003. – Vol. 44. – P. 233-242.

63. Defects in peroxidation of erythrocyte phospholipids in sickle cell trait / A. Diatta, F. Diallo, N.J. Sarretal. // Dakar Med. – 2002. – Vol. 47, N1. – P.33-37.
64. Delaunay J. Molecular basis of red cell membrane disorders / J. Delaunay // Acta Haematol. – 2002. – Vol. 108, N4. – P. 210-218.
65. Devaux P.F. Transmembrane asymmetry and lateral domains in biological membranes / P.F. Devaux, R. Morris // Traffic. – 2004. – Vol. 5, N4. –P. 241-246.
66. Ebbeson S.O.E., Adler A.I., Risica P.M. et. al. Cardiovascular disease and risk factors in three Alaskan Eskimo populations: The Alaska-Siberia project // Int. J. Circumpol. Health. – 2011. – V. 64, – № 4. – P. 365-386.
67. Farber S.A. Acceleration of phosphatidylcholine synthesis and breakdown by inhibitors of mitochondrial function in neuronal cells: a model of the membrane defect of Alzheimer's disease / S.A. Farber, B.E. Slack, J.K. Blusztajn // Faseb.J. – 2000. – Vol. 14. – P. 2198-2206.
68. Foster L.J. Unbiased quantitative proteomics of lipid rafts reveals high specificity for signaling factors / L.J. Foster, C.L. de Hoog, M. Mann // PNAS. – 2003. – Vol. 100. – P. 5813-5818.
69. Folch J. Sloane-Stanley G.H.A. simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / M. Lees, J. Folch // J. Biol. Chem. – 1957. – V. 226. – P. 497-509.
70. Gordon D., Trost D., Hyde J. et. al. Seasonal cholesterol cycles: the lipid research clinics coronary primary prevention trial placebo group // Circulation, 1986. – V. 76. – № 6. – P. 1224-1231.
71. Gyllerup S., Lanke J., Lindholm L.H., Schersten B. Cold climate is an important factor in explaining regional differences in coronary mortality even if serum cholesterol and other established risk factors are taken into account // Scott Med J. – 1993. – V. 38. – № 6. – P. 169-172.
72. Innis S.M., Kuhnlein H.V., Kinloch D. The composition of red cell membrane phospholipids in Canadian Inuit consuming a diet hight in marine mammals // Lipids, – 1988. – V. 23. – № 11. – P. 1064-1068.
73. Interaction of Cholesterol with Sphingomyelin in mixed Membranes containing Phosphatidylcholine, studied by spin label esr and ftir spectroscopies. a possible stabilization of gel phase Sphingolipid domains by Cholesterol / F.M. Goni, M.P.

Veiga, J.R. Arrondo et al. // Biophys. J. (Annual Meeting Abstracts). – 2001. – Vol. 80. – P.517.

74. Lapinskiĭ A.G., Etlis M.M. Various indicators of the lipid composition of erythrocyte membranes in healthy persons and in chronic alcoholics in the northeastern part of the USSR // Zh. Nevropatol. Psichiatr. Im. S.S. Korsakova. – 1988. – V. 88. – № 9. – P. 121–125.
75. Leonard W.R., Sorensen M.V., Galloway V.A., Spencer G.J., Mosher M.J., Osipova L., Spitsyn V.A. Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations // Am. J. Hum. Biol. – 2002. – Vol. 14, №5. – P. 609-620.
76. Lysophospholipids activate ovarian and breast cancer cells / Y. Xu, X.J. Fang, G. Casey, G.B. Mills // Biochem. J. – 1995. – Vol. 309. – P. 933-940.
77. Maeba R. Ethanolamine plasmalogens prevent the oxidation of cholesterol by reducing the oxidizability of cholesterol in phospholipid bilayers /R. Maeba, N. Ueta // J. Lipid Res. – 2003. – Vol.44. – P. 164-171 .
78. Marsh D. Polarity and permeation profiles in lipidmembranes / D. Marsh // PNAS. – 2001. – Vol.98. – P. 7777-7782.
79. Membrane Lipid Domains Distinct from Cholesterol / Sphingomyelin-Rich Rafts Are Involved in the ABCA1-mediated Lipid Secretory Pathway / A. Mendez, G. Lin, D.P. Wadeetal. // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol.276. – P. 3158-3166.
80. Membrane Topography of Human Phosphatidylethanolamine N- Methyltransferase / D.J. Shields, R. Lehner, L.B. Agellon, D.E.J. Vance // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol.278. – P.2956-2962.
81. Pandit S.A. Complexation of Phosphatidylcholine Lipids with Cholesterol / S.A. Pandit, D. Bostick, M.L. Berkowitz // Biophys. J. – 2004. – Vol.86. – P. 1345-1356.
82. Partitioning of Pyrene-Labeled Phospho- and Sphingolipids between Orderedand Disordered Bilayer Domains / M. Koivusalo, J. Alvesalo, J.A. Virtanen, P. Somerharju // Biophys. J. – 2004. – Vol.86. – P. 923-935.
83. Phosphatidylinositol 3-kinase regulates glycosylphosphatidylinositol hydrolysis through PLC-gamma(2) activation in erythropoietin-stimulatedcells / C. Boudot, Z. Kadri, E. Petitfrereetal // CellSignal. – 2002. – Vol.14, N10. – P. 869-878.

84. Phosphatidylserine binding sites in erythroid spectrin: location and implications for membrane stability / X. An, X. Guo, H. Sum et al. // Biochemistry. – 2004. – Vol.20, N2. – P. 310-315.
85. Phosphatidylserine binding sites in red cell spectrin / X. An, X. Guo, Y. Wu, N. Mohandas // Blood Cells Mol Dis. – 2004. – Vol.32, N3. – P. 430-432.
86. Phosphatidylserine externalization in sickle red blood cells: associations with cell age, density, and hemoglobin / Z. Yasin, S. Witting, M.B. Palascaketal. // F. Blood. – 2003. – Vol.102, N1. – P.365-370.
87. Phospholipid diversity: correlation with membrane-membrane fusion events / F. Deeba, H.N. Tahseen, K.S. Sharadetal. // BiochimBiophysActa. – 2005. – Vol.20, N2. – P. 170-181.
88. Robinson D., Beva E.A., Hinohara S. et. al. Seasonal variation in serum cholesterol levels – evidence from the UK and Japan // Atherosclerosis. – 1992. – V. 95. – P. 15-24.
89. Salomaa V., Korhonen H.J., Tuomilehto J., Vartiainen E., Pietinen P., Kartovaara L., Gref C.G., Nssinen A., Puska P. Serum cholesterol distribution, measurement frequency and cholesterol awareness in three geographical areas of Finland // European Heart Journal. – 1990. – V. 11, № 4. – P. 294.
90. Setty B.N. Role of erythrocyte phosphatidylserine in sickle red cell- endothelial adhesion / B.N. Setty, S. Kulkami, M.J. Stuart // Blood. – 2002. – Vol. 99, N5. – P. 1564-1571.
91. Snodgrass J.J., Leonard W.R., Tarskaia L.A., Alekseev V.P., Krivoshapkin V.G. Basal metabolic rate in the Yakut (Sakha) of Siberia // Am. J. Hum. Biol. – 2005. – Vol. 17, №2. – P. 155-172.
92. Snodgrass J.J., Sorensen M.V., Tarskaia L.A., Leonard W.R. Adaptive dimensions of health research among indigenous Siberians // Am. J. Hum. Biol. – 2007. – Vol. 19, №2. P. – 165-180
93. Spector A.A. Membrane lipid composition and cellular function / A.A. Spector, M.A. Yorck // J. Lipid. Res. – 1985. – Vol.26, N9. – P. 1015-1035
94. Sphingomyelin-Cholesterol Domains in Phospholipid Membranes: Atomistic Simulation / S.A. Pandit, S. Vasudevan, S.W. Chiu, J. Biophys. – 2004. – Vol .87. – P. 1092-1100.

95. Steegmann A.T. Jr. Human cold adaptation: an unfinished agenda // Am. J. Hum. Biol. – 2007. – Vol. 19, №2. – P. 218-227.
96. Stoffel W. Structural and functional aspects of phospholipid molecules // phosphatidylcholine: Effects on cell membranes and transport of Cholesterol-Bengen-Rein: w.b.n. / W. Stoffel. – N.Y., 1989. – P.15-24.
97. Szule J.A. The Effectsof Acyl Chain Length and Saturation of Diacylglycerols and Phosphatidylcholines on Membrane Monolayer Curvature / J.A. Szule, N.L. Fuller, R.P. Rand // Biophys. J. – 2002. –Vol.83. – P. 977-984.
98. Tkachev A.V., Ramenskaya E.B., Bojko J.R. Dynamics of hormone and metabolic state in polar inhabitants depend on daylight duration // Arctic Med. Res. – 1991. – V. 50, № 6. – P. 152–155.
99. Vuori I. The heart and the cold // Ann. Clin. Res. – 1987. – V. 19, № 3. – P. 156-162.
100. Major Roles of Biological Lipids [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://themedicalbiochemistrypage.org/lipids.php> (дата обращения 2.04.2017).
101. Биосинтез фосфолипидов. Биологическая роль [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://infopedia.su/16x74ff.html> (дата обращения 2.04.2017).
102. Генератор случайных чисел [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://castlots.org/generator-sluchajnyh-chisel/> (дата обращения 25.03.2017).

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Референтные значения фракций сывороточных фосфолипидов

Показатели	Единица измерения	Лимиты
Фосфатидилсерин	%	2,32 – 14,86
Сфингомиелин	%	15,94 – 30,93
Фосфатидилхолин	%	46,20 – 70,40
Кардиолипин	%	6,10 – 17,50

Выпускная квалификационная работа выполнена мной самостоятельно.
Использованные в работе материалы и концепции из опубликованной
научной литературы и других источников имеют ссылки на них.

Один экземпляр работы сдан в предметную (цикловую) комиссию.

« »

20 г.

(подпись)

(И.О.Фамилия)